

**ÉTUDE DE LA TRANSITION DE PHASE PHOTO-INDUITE
DE NANOPARTICULES À BASE DE
POLY(ACRYLAMIDE-CO-ACRYLONITRILE)**

par

Amélie Augé

Thèse présentée au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de Philosophia doctor (Ph.D.)
FACULTÉ DES SCIENCES, UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Mars 2020

Le 16 mars 2020

*Le jury a accepté la thèse de madame Amélie Augé
dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Yue Zhao
Directeur de recherche
Département de chimie

Professeur Jean-François Morin
Évaluateur externe
Université Laval

Professeur Jérôme Claverie
Évaluateur interne
Département de chimie

Professeur Saïd Elkoun
Évaluateur interne
Faculté de génie

Professeur Guillaume Bélanger
Président - Rapporteur
Département de chimie

*« Un esprit sain dans un corps sain...
tout deux exploités avec passion et détermination »*

SOMMAIRE

Textiles intelligents capables de diagnostiquer des maladies, neurocapteurs permettant d'articuler des membres robotisés, fibres optiques miniaturisées rendant les chirurgies moins invasives sont quelques exemples des grandes innovations médicales en cours de développement. Parmi toutes ces innovations, la pharmacologie n'est pas en reste. De nombreuses équipes de recherche axent leurs travaux vers le développement de nanomatériaux capables de véhiculer un médicament uniquement dans les tissus malades, puis d'en libérer une quantité optimale au moment souhaité. Ces travaux qui réunissent chimistes, biologistes et médecins autour d'un même objectif, visent à réduire les effets secondaires et rendre les traitements plus efficaces. Toutefois, la conception de ce type de nanovecteurs requiert généralement l'utilisation de matériaux intelligents. Cette thématique s'inscrit parmi celles de l'équipe du Professeur Yue Zhao, dont la spécialité est d'innover de nouveaux matériaux, capables de modifier leurs propriétés sous l'effet d'un stimulus externe.

Dans le cadre de ces travaux de doctorat, deux nanosystèmes ont été élaborés afin de démontrer la libération contrôlée de molécules grâce à la lumière. La lumière proche-infrarouge (NIR pour « *Near Infrared Radiation* »), correspondant typiquement aux longueurs d'ondes émises par les télécommandes, présente l'avantage d'être peu énergétique et faiblement absorbée/diffusée par les tissus biologiques. Cette habileté à traverser les tissus permet ainsi d'activer les nanomatériaux sensibles à ces radiations et piégés au sein des tissus ciblés. Parmi les différents mécanismes possibles pour la libération contrôlée photoinduite, l'effet photothermique semble une alternative intéressante pour la médecine non-invasive. L'effet photothermique repose sur l'habileté de certain(e)s molécules/matériaux d'absorber la lumière et de convertir cette énergie radiative sous forme de chaleur. Cet effet peut être utilisé pour des traitements hyperthermiques ou en combinaison avec un traitement de chimiothérapie. Ainsi la combinaison de matériaux photothermiques avec des polymères thermosensibles offre des stratégies innovantes pour la photothérapie. Ces travaux de doctorat ont donné lieu à l'étude de deux designs de nanoparticules conçues à base de ces deux types de matériaux. Lors de l'exposition à la

source lumineuse, les nanoparticules sont capables d'absorber le rayonnement et de convertir cette énergie sous forme de chaleur. Cette chaleur générée induit la transition de phase du réseau de polymères thermosensibles, conduisant à une augmentation du volume des particules. Cette expansion de volume, liée à la dilatation du réseau réticulé permet la libération de molécules, préalablement piégées à l'intérieur.

Ces deux designs ont été conçues à base de Poly(Acrylamide-co-Acrylonitrile) (PAAm-co-AN). Ce copolymère neutre possède une thermosensibilité positive qui prend son origine dans la formation/destruction des liaisons hydrogènes. Du fait de sa neutralité, ce copolymère est relativement peu sensible aux faibles variations de pH et/ou de force ionique. Toutefois, l'attrait pour le PAAm-co-AN s'explique surtout par la possibilité de contrôler sa température de transition de phase en faisant varier la quantité relative des deux monomères.

Les deux nanosystèmes développés diffèrent par leur morphologie et par la nature du matériau responsable de l'effet photothermique. Pour le premier projet, des nanogels ont été obtenus par réticulation de copolymère à base de PAAm-co-AN. Cette réticulation a été réalisée par l'intermédiaire d'un complexe de nickel-bis-(dithiolène) capable d'absorber dans le domaine proche infrarouge. Le second système possède un design de type cœur-coquille (« *Yolk-Shell* ») dont le cœur est constitué d'une unique nanoparticule d'or, absorbant la lumière verte (532 nm) et piégée au sein d'une nanocapsule de copolymère réticulée à base de PAAm-co-AN.

Les nanogels à base du complexe de nickel-bis-(dithiolène) ont été obtenus par la réticulation de copolymères triblocs à base de PAAm-co-AN. Ces copolymères, capables de s'auto-assembler sous forme de micelles en solution aqueuse, ont fait l'objet d'une étude préalable permettant de comprendre leur comportement thermosensible avant réticulation. Dans la seconde partie de l'étude, les propriétés thermosensibles ont de nouveau été étudiées pour les nanogels. Leurs propriétés photothermiques ont été évaluées en enregistrant les profils de températures lors de l'exposition des nanogels à la source NIR. À partir de ces profils de température, l'efficacité de conversion photothermique (η) a été déterminée en utilisant le modèle de balance énergétique. Ce terme η correspond au ratio

entre l'énergie dissipée sous forme de chaleur et l'énergie radiative absorbée. Enfin les capacités de chargement et de libération contrôlée de ces nanogels ont été évaluées en utilisant le Nile Red comme modèle de molécule hydrophobe.

Le second nanosystème, à base de nanoparticules d'or sphériques, est quant à lui sensible à la lumière visible (532 nm). Le choix de la morphologie de type cœur-coquille s'explique par la simplicité de synthèse des nanoparticules. Mais également par la grande capacité de chargement de molécules et la possibilité de contrôler la bande de résonnance des plasmons de surface des nanoparticules d'or qui est responsable de l'effet photothermique. Dans cette étude, deux problématiques ont été traitées; l'effet de la composition de la membrane des nanoparticules sur les propriétés thermosensibles de celles-ci. De plus, lors de l'irradiation à 532 nm, il existe un gradient de température autour de la nanoparticule d'or. En fonction de sa distance avec celle-ci, le copolymère ne sera pas exposé à la même température. Il en résulte une modification de l'état de dilatation du réseau tridimensionnel, affectant la cinétique de diffusion de petites molécules. Ainsi, nous avons tenté de comparer les constantes de vitesses lors de la catalyse du 4-nitrophénol lorsque l'échantillon est exposé ou non à la source laser. Pour cela, différents échantillons ont été synthétisés en faisant varier l'espace vide entre le cœur d'or et la coquille de polymère, de 15 à 65 nm.

Plusieurs communications écrites et orales ont été réalisées lors de ces travaux. Deux articles scientifiques ont été publiés dans les journaux *RSC Advances* et *Polymer Chemistry*. Un troisième a été rédigé et sera prochainement soumis auprès du journal *Macromolecules*. Les résultats de ces travaux ont également été communiqués lors de huit présentations orales dans le cadre de congrès/colloques/conférences. Lors de ces interventions, quatre premiers prix de présentation ont été remportés, dont l'un au cours du 102^{ème} Congrès canadien de chimie qui se tenait à Québec en juin 2019.

Mots clés : Poly(Acrylamide-co-Acrylonitrile), matériaux thermosensibles, « *Upper Critical Solution Temperature* » UCST, Nanoparticules, Photothermique, Nickel-bis-(dithiolène), Nanoparticules d'or, Hydrogels, Micelles, *Yolk-Shell*.

REMERCIEMENTS

Ces travaux de doctorat ont été menés au sein du Laboratoire de Polymères et Cristaux Liquides, dirigé par le Professeur Yue Zhao, au département de Chimie de l'Université de Sherbrooke. Mes premiers remerciements s'adressent à vous, Professeur. Merci de d'avoir accueillie dans votre équipe et de m'avoir offert des conditions de travail exceptionnelles. Merci de toujours m'avoir encouragée. Merci de m'avoir transmis votre vision de la science, ainsi qu'une méthodologie de travail me permettant d'être autonome dans ma recherche.

Je remercie chaleureusement les membres du jury; Jean-François Morin, Professeur à l'Université Laval, Saïd Elkoun, Professeur à l'Université de Sherbrooke, Jérôme Claverie, Professeur à l'Université de Sherbrooke et Guillaume Bélanger, Professeur à l'Université de Sherbrooke. Merci Messieurs de m'avoir accordé de votre temps pour la lecture et la correction de ce manuscrit, mais également pour l'évaluation de ma défense de thèse.

Je remercie particulièrement l'ensemble des Professeur(e)s ayant participé à l'évaluation de mon examen général et de mes séminaires II et III ; Olivier Bolduc, Guillaume Bélanger, Serge Lacelle, Patrick Ayotte, Armand Soldera, Jérôme Claverie, Claude Spino, Gessie Brisard, Jean Lessard.

Merci également aux professionnels de recherche pour votre aide ; Daniel Fortin pour les mesures en SAXS, Charles Bertrand pour les mesures en TEM et René Gagnon et Michel Trottier, pour toutes sortes de services.

Mes remerciements se tournent également vers le personnel du département qui ont rendu mon passage plus confortable; Solange Thériault et Jean-Marc Chapuzet.

Merci au Professeur Franck CAMEREL, de l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes (France) de m'avoir fournis le complexe de nickel bis(dithiolène), utilisé lors de mes travaux.

Merci à Apolline Benoist, étudiante au PhD dans le laboratoire de Jean-Philippe Bellenger, de m'avoir aidé dans la quantification de mes métaux par ICP-MS.

Merci à Xia Tong pour l'aide à la mise en place de plusieurs de mes expériences, et le temps investi à me former sur les différents appareils. Ce fut agréable de travailler avec vous.

Merci à l'ensemble des étudiants ayant transité dans le laboratoire pendant mon doctorat ; Jun Xiang, Farhad Farnia, Zhichao Jiang, Xili Lu, Hui Xiao, Liangliang Dong, Feijie Ge, Hu Zhuang, Damien Habault, Yaoyu Xiao, Rong Yang, Congcong Yin, Lu Yin, Bin Yu, Weizheng Fan, Shengwei Guo, Guo Li, Yiming Chen, Chaza Al Akoumy, Nina Rivandi, Li Han, Jie Jiang. J'ai apprécié travailler et collaborer à vos côtés.

Merci à mes camarades et mes ami(e)s de l'Université de Sherbrooke, du Vert et Or et du Club Dynamique de Laval pour les bons moments partagés avec vous.

Je remercie tendrement ma famille et mes ami(e)s de m'avoir toujours encouragée.

Merci à vous Mamie, Papie Michka, les Cocos et Aurélie pour votre soutien. Merci à toi, Céline, de m'avoir suivi les deux premières années dans ce projet outre-atlantique. Merci à toi, Siham, pour ta bonne humeur contagieuse que tu me transmets depuis tant d'années. Loin des yeux, près du cœur. Merci à toi, Annie P., de me faire découvrir la belle culture québécoise et particulièrement le patois du Lac St-jean, pour ton hospitalité, et pour les plus belles années d'athlétisme que j'ai vécu dans ton groupe. Merci à vous, François, Alice, Chaza, Apolline, Anaïs, Sab, de m'avoir fait vivre de beaux moments à Sherbrooke. Merci à toi, Annie L. de toujours m'encourager et d'être pour moi le meilleur GPS humain.

Je remercie chaleureusement la Fondation de l'Université de Sherbrooke, Madame Diédhiou, Desjardins et la Fédération de l'Athlète d'Excellence du Québec (FAEQ) pour les diverses bourses d'excellence académique et sportive offertes au cours de mon doctorat.

Ces soutiens financiers m'ont accordé la chance de pouvoir concilier mes études avec la pratique de ma passion à haut niveau.

Mes derniers remerciements se tournent vers le « Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada » (NSERC) et le « Fonds de Recherche du Québec : Nature et Technologies » (FRQNT) pour leurs supports financiers sans lesquels ces travaux n'auraient pas été possibles.

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	IV
REMERCIEMENTS	VII
TABLE DES MATIERES	X
LISTE DES TABLEAUX.....	XIV
LISTE DES FIGURES	XV
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1. Propriétés thermosensibles du PAAm-co-AN.....	11
1.1. Phénoménologie des séparations de phases	11
1.2. Évolution des modèles thermodynamiques des solutions de polymères ³⁴⁻³⁷	14
1.2.1. Solutions idéales	14
1.2.2. Solutions régulières - Modèle d'Hildebrand	17
1.2.3. Modèle de Flory-Huggins	20
1.3. Conditions de séparation de phases induite par la température.....	23
1.4. Les différents types de diagrammes de phase Température-Composition.....	27
1.5. Les polymères UCST - Cas particulier du PAAm-co-AN	28
1.5.1. Les polymères UCST	28
1.5.2. Le PAAm-co-AN	30
1.5.3. Étude de la transition de phase du PAAm-co-AN	31
1.5.4. Utilisation du PAAm-co-AN pour démontrer diverses applications	42
CHAPITRE 2. Matériels et Méthodes	48
2.1. Matériels.....	48
2.1.1. Liste des monomères.....	48
2.1.2. Liste des solvants	48
2.1.3. Liste des autres composés chimiques.....	49
2.2. Méthodes - Projet n°1 : Auto-assemblages de micelles UCST	49
2.2.1. Synthèse du monomère dérivé de la coumarine.....	50
2.2.2. Synthèse de l'agent de transfert de chaîne	52
2.2.3. Synthèse des copolymères triblocs.....	52
2.2.4. Préparation des micelles.....	53

2.2.5.	Essais de réticulation et dissociation sous irradiation ultra-violette	54
2.2.6.	Caractérisations	54
2.3.	Méthodes - Projet n°2 : Nanogels UCST	58
2.3.1.	Réticulation des copolymères	59
2.3.2.	Caractérisations	59
2.4.	Méthodes - Projet n°3 : Hydrogels macroscopiques UCST	67
2.4.1.	Synthèse des hydrogels possédant différents ratios molaires AAm/AN et différentes quantités de MBA	68
2.4.2.	Synthèse des hydrogels par différentes cinétiques de polymérisation	68
2.4.3.	Caractérisations	69
2.5.	Méthodes - Projet n°4 : Nanoparticules UCST de type « cœur-coquille »	72
2.5.1.	Synthèse des nanoparticules	73
2.5.2.	Caractérisations	76
CHAPITRE 3. Auto-assemblages de micelles démontrant un comportement de type nanogels-UCST avant la température de transition de phase du bloc de PAAm-co- AN		78
3.1.	Introduction spécifique	78
3.2.	Objectifs de l'étude	84
3.3.	Résultats	85
3.3.1.	Structure des copolymères	85
3.3.2.	Étude du comportement thermosensible des micelles en solution aqueuse	87
3.3.3.	Origines physiques de l'augmentation de volume	93
3.3.4.	Comparaison avec les autres systèmes rapportés dans la littérature	111
3.3.5.	Réversibilité du comportement thermosensible	117
3.3.6.	Essais de réticulation par photodimérisation de la coumarine	120
3.4.	Conclusions et Perspectives	122
3.4.1.	Conclusions	122
3.4.2.	Perspectives	123
CHAPITRE 4. Nanogels UCST réticulés par un colorant NIR à base de nickel bis- (dithiolène) démontrant des propriétés photothermiques		125
4.1.	Introduction spécifique	125

4.2. Objectifs de l'étude	129
4.3. Résultats	129
4.3.1. Structure des nanogels et efficacité de la réticulation.....	129
4.3.2. Étude du comportement thermosensible	132
4.3.3. Profils de températures et efficacité photothermique.....	136
4.3.4. Chargement et libération contrôlée de Nile red	142
4.4. Conclusions et Perspectives	146
4.4.1. Conclusions	146
4.4.2. Perspectives.....	147
CHAPITRE 5. Quels sont les paramètres influençant la température de transition de volume d'hydrogels macroscopiques à base de PAAm-co-AN?	150
5.1. Introduction spécifique.....	150
5.1.1. Définitions.....	150
5.1.2. Réticulation des hydrogels	151
5.1.3. Cas des hydrogels stimuli-répondants - Nature de la transition de phases	152
5.2. Objectifs de l'étude	154
5.3. Résultats	155
5.3.1. Influence de la quantité d'agent de réticulation	155
5.3.2. Influence du ratio molaire AAm/AN	158
5.3.3. Influence de la cinétique de polymérisation.....	163
5.3.4. Réversibilité de la transition de volume.....	165
5.3.5. Propriétés viscoélastiques	166
5.4. Conclusions et Perspectives	168
5.4.1. Conclusions	168
5.4.2. Perspectives.....	169
CHAPITRE 6. Transition de volume induite par la lumière visible de nanoparticules Au@vide@UCST - Effet de la composition et de la morphologie.....	171
6.1. Introduction spécifique.....	171
6.2. Objectifs de l'étude	180
6.3. Résultats	182
6.3.1. Synthèse et morphologie des nanoparticules YS	182

6.3.2.	Étude des propriétés pH et thermosensibles - Effet de la composition.....	191
6.3.3.	Effet de la morphologie sur les propriétés catalytiques	197
6.4.	Conclusions et Perspectives	200
6.4.1.	Conclusions	200
6.4.2.	Perspectives.....	201
CONCLUSIONS.....		203
BIBLIOGRAPHIE		205
ANNEXE		220

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Pressions osmotiques de solutions de glycogène ($M_n = 280\,000\text{ g.mol}^{-1}$) dans l'eau et le formamide à 20°C . Les valeurs de ce tableau sont extraites du livre de Llyod M. Robeson ³⁶ .	17
Tableau 2. Quelques études extraites de la littérature mettant en jeu le PAAm-co-AN pour la synthèse d'auto-assemblages thermosensibles.	46
Tableau 3. Conditions de synthèse des copolymères triblocs.	57
Tableau 4. Conditions de synthèse des nanogels UCST.	66
Tableau 5. Conditions de synthèse et paramètres des hydrogels thermosensibles.	71
Tableau 6. Conditions de synthèse de la couche de silice.	74
Tableau 7. Conditions de synthèse de la couche de polymère.	75
Tableau 8. Caractéristiques des copolymères synthétisés.	86
Tableau 9. Caractéristiques des polymères et nanogels.	131
Tableau 10. Valeurs d'efficacité de conversion photothermique (η) de PDMA-UCST-C2 pour différentes conditions.	141
Tableau 11. Comparaison des valeurs de η de nos nanogels avec les autres systèmes reportés dans la littérature.	143
Tableau 12. Hypothèses sur les effets des 3 paramètres de synthèse sur le taux de gonflement et sur la température de transition de volume.	155
Tableau 13. Quelques exemples de systèmes Métal@vide@Polymère extraits de la littérature.	175
Tableau 14. Paramètres de synthèse de la couche de silice.	183
Tableau 15. Conditions de synthèse et paramètres des nanoparticules «Yolk-Shell».	190

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Évolution de la concentration en principe actif lors de plusieurs administrations.	2
Figure 2. (A) Quelques exemples de stimuli en fonction de leur nature chimique, physique ou biologique. (B) Mécanismes pour la libération contrôlée par la lumière. La figure est adaptée à partir de la revue de M. Kamiri <i>et collab.</i> ⁵	3
Figure 3. Principe de libération contrôlée photoinduite par (A) les nanogels UCST et (B) les nanoparticules de type « cœur-coquille » Au@vide@UCST développé lors de ces travaux de doctorat.	4
Figure 4. (A) Profondeur de pénétration des différentes longueurs d'ondes dans les tissus biologiques. (B) Illustration des deux fenêtres biologiques pour lesquelles les radiations NIR sont peu absorbées et diffusées par les tissus biologiques. La figure est adaptée à partir de la revue de D. Jaque <i>et collab.</i> ¹¹	5
Figure 5. Quelques exemples de composés ou matériaux photothermiques parmi les plus performants.	7
Figure 6. (A) et (B) Séparation de phases d'un système binaire (polymère-solvant). (C) Interactions lumière-particule.	11
Figure 7. Courbes de transmittance en fonction de la température pour un comportement de type (A) UCST, (B) LCST, (C et D) à la fois UCST et LCST.	13
Figure 8. Évolution des fonctions thermodynamiques d'un mélange binaire idéal.	15
Figure 9. Évolution de la pression osmotique réduite en fonction de la concentration de solutions de gutta percha (caoutchouc naturel) dissous dans du toluène et du chloroforme. Le graphique est extrait du livre de Lloyd M. Robeson ³⁶	17
Figure 10. Exemple de calcul du paramètre d'interaction du poly(acrylonitrile).	19
Figure 11. Modèles en réseau pour les solutions (A) idéales et régulières avant l'introduction de la notion de connectivité des macromolécules. Modèles de Flory et Huggins des solutions (B) régulières et (C) réelles de macromolécules.	21
Figure 12. Variation de l'enthalpie libre de mélange en fonction de la composition pour un couple solvant/polymère à pression et température fixées. Les courbes A, B et C	

représentent respectivement une non-miscibilité totale, une miscibilité totale et une miscibilité partielle.....	24
Figure 13. Allure des courbes de (A) la variation d'enthalpie libre de mélange, (B) de sa dérivée première et (C) de sa dérivée seconde par rapport à la composition.	25
Figure 14. Évolution des courbes (A) binodales et (B) spinodales en fonction de la température. Diagramme de phase température-composition pour un système binaire démontrant un comportement de type (C) UCST et (D) LCST.....	27
Figure 15. Principe de séparation de phases évoluant selon les mécanismes de décomposition spinodale et de décomposition par nucléation-croissance.....	29
Figure 16. Différents types de séparation de phases.....	29
Figure 17. Les trois propriétés recherchées pour un polymère thermosensible.....	31
Figure 18. (A) Structure chimique de l'acrylamide. (B) Liaisons hydrogènes entre l'acrylamide et l'eau ou entre deux acrylamides.....	33
Figure 19. Variation de (A) la transmittance, (B) du diamètre hydrodynamique et du (D) logarithme de la constante diélectrique en fonction de la température et de <i>FAN</i> . (C) Variations des températures de transition de phase en fonction de <i>FAN</i> mesurées par DLS et par turbidimétrie. La Figure A est extraite de la publication de J. Seuring <i>et collab.</i> ⁴⁵ . Les Figures B à D sont extraites des publications de A. Asadujjaman ^{23,29}	34
Figure 20. Évolution des bandes d'absorption mesurées par FTIR de (A) la fonction nitrile et (B) la fonction carbonyle du PAAm-co-AN lorsque la température augmente. (C) Variation de l'absorbance à 1645 cm ⁻¹ de la bande carbonyle en fonction de la température. Les Figures sont extraites de la publications de L. Hou <i>et collab.</i> ²⁵	35
Figure 21. Variation de la transmittance (A) et du diamètre hydrodynamique (B) en fonction de la température et de la concentration en copolymère. Les Figures sont extraites de la publication de a. Asadujjaman <i>et collab.</i> ²³	36
Figure 22. Variation de la transmittance avec la température lors du refroidissement de PAAm-co-AN possédant trois masses molaires différentes. La concentration en copolymère est de 5 mg/mL dans l'eau. La figure est extraite de la publication de A. Asadujjaman <i>et collab.</i> ²³	37

Figure 23. Influence du pH sur la transition de phase du PAAm-co-AN. La figure est extraite de la publication de L. Hou <i>et collab.</i> ²⁵ .	38
Figure 24. Influence de l'ajout de sels sur la transition de phase du PAAm-co-AN. La Figure est extraite de la publication de A. Asadujjaman <i>et collab.</i> ²³ .	40
Figure 25. Classification des ions chosmotropiques et chaotropiques accompagnée de leurs effets sur la solubilité des polymères UCST et LCST.	40
Figure 26. Influence de la substitution de l'eau par l'eau deutérée sur les variations de (A) la transmittance et (B) du diamètre des agrégats de PAAm-co-AN en fonction de la température. Les Figures sont extraites de la publication de L. Hou <i>et collab.</i> ²⁵ .	41
Figure 27. (A) Évolution du taux de gonflement des hydrogels en fonction de la température. (B) Réversibilité du comportement thermosensibles. (C) Aspect des hydrogels bicouches à base de PAAm-co-AN. Les figures sont extraites de la publication de F. Liu <i>et collab.</i> ⁶² .	44
Figure 28. (A) Transition gel-sol d'hydrogels thermosensibles à base de PAAm-co-AN. La figure est extraite de la publication de W. Fu <i>et collab.</i> ⁶¹ (B) Contrôle de la cinétique de libération de fluorescéine par des hydrogels thermosensibles dont la transition de phase gel-sol est induite par la lumière proche-infrarouge. La figures est extraite de la publication de H. Zhang <i>et collab.</i> ⁶⁰ .	44
Figure 29. (A) et (B) Deux principales tendances observées pour la variation de la taille des auto-assemblages avant leur température de transition de phase. Les figures sont extraites des publications de (A) W. Li <i>et collab.</i> ⁶⁴ et (B) W. Fu <i>et collab.</i> ⁷⁶ .	47
Figure 30. Fonctionnalisation de nanoparticules de silice mésoporeuses par l'intermédiaire de PAA-co-AN pour la libération contrôlée de doxorubicine. La figure est extraite de la publication de M. Hei <i>et collab.</i> ⁷² .	47
Figure 31. Schéma de synthèse en deux étapes des copolymères triblocs.	51
Figure 32. Schéma de synthèse des nanogels réticulés par l'intermédiaire du complexe de nickel-bis-(dithiolène) Ni(SC ₁₀ StyR) ₄ .	58
Figure 33. Détermination de la constante B, correspondant au coefficient de la droite $\ln[(T_r - T_0)/(T_m - T_0)]$ en fonction du time t.	64
Figure 34. Profils de températures de l'échantillon PDMA-UCST-C2 (0,1 wt% dans l'eau) lors de son exposition à la source laser (0,54 W/cm ²), suivi de la décroissance de la	

température lorsque la source laser est éteinte. La courbe noire pleine correspond aux valeurs expérimentales. La courbe rouge en pointillée correspond aux valeurs obtenues grâce au modèle décrit par les équations [31] et [35].	65
Figure 35. Dispositif mis en place pour évaluer la libération contrôlée photoinduite.	66
Figure 36. Schéma de synthèse des hydrogels à base d'acrylamide et d'acrylonitrile par polymérisation radicalaire libre.	67
Figure 37. Cinétiques de gonflement à (A) 30°C et (B) 60°C des hydrogels correspondant aux conditions AAm/AN-1,5, AAm/AN-2 et AAm/AN-2,5 du Tableau 5.	70
Figure 38. Schéma de synthèse des systèmes YS de Au@vide@UCST.	72
Figure 39. Différents types de nanoparticules polymériques.	78
Figure 40. Stratégies de synthèse des nanoparticules polymériques réticulées.	79
Figure 41. (A) Auto-assemblages de copolymères à blocs possédant un caractère amphiphile insensibles face aux variations de température. (B) Auto-assemblages et dissociation sous l'effet d'une variation de température pour des copolymères à blocs composés d'un bloc hydrophile et d'un bloc thermosensible.	80
Figure 42. Évolution du spectre de la coumarine au cours du temps d'irradiation lors de (A) la dimérisation pour $\lambda > 310$ nm et (B) de la dissociation pour $\lambda < 260$ nm. Les figures sont extraites de la publication de J. Jiang <i>et collab.</i> ⁸⁴ .	82
Figure 43. Photo-réticulation par l'intermédiaire de la coumarine de (A) micelles et (B) de vésicules thermosensibles. Les figures sont extraites des publications de (A) J. Jiang <i>et collab.</i> ⁸⁴ et (B) J. He <i>et collab.</i> ⁸⁵ .	83
Figure 44. Spectres ¹ H-RMN et FTIR de (A) PDMA-2 et PDMA-3 et (B) UCST-3 et UCST-4.	88
Figure 45. (A) Variation de la transmittance avec la température au cours d'un cycle de refroidissement-chauffage pour les échantillons UCST-1 et UCST-2 dans l'eau à 1 wt%. (B) Variation du diamètre hydrodynamique avec la température lors du chauffage pour les échantillons UCST-1 et UCST-2 dans l'eau à 1 wt%. (C) Distribution des tailles pour l'échantillon UCST-1 dans l'eau à 1 wt% à 10, 70 et 75°C. (D) Variation du diamètre hydrodynamique avec la température lors du chauffage pour les échantillons UCST-3 (avec coumarine) et UCST-4 (sans coumarine) dans l'eau à 1 wt%.	91

Figure 46. (A) Variation de la transmittance avec la température lors d'un cycle de refroidissement-chauffage pour différentes concentrations en copolymère UCST-3 dans l'eau. (B) Variation de la température de point trouble en fonction de la concentration en copolymère UCST-3 dans l'eau lors d'un cycle de refroidissement-chauffage.....	92
Figure 47. (A) Variation du diamètre hydrodynamique avec la température lors du chauffage pour différentes concentrations en copolymère UCST-3 dans l'eau. (B) Variation du diamètre maximal atteint juste avant la dissociation des particules en fonction de la concentration en copolymère UCST-3 dans l'eau.	94
Figure 48. (A) Intensités diffusées des rayons-X mesurées entre 0,1 et 3,0 degrés pour le copolymère UCST-1 à 5 wt% mg/mL dans l'eau à 20, 40 et 60°C. (B) Morphologie des particules à 0,1 wt% observée par microscopie électronique à transmission à température ambiante (UCST-3). (C) Fonctions de distribution des paires d'électrons, extraites à partir des mesures d'intensités diffusées en fonction de l'angle pour le copolymère UCST-1 à 5 wt% dans l'eau à 20, 40 et 60°C.....	95
Figure 49. (A) Variation du diamètre hydrodynamique (symboles fermés) et de l'intensité de la lumière diffusée (symboles ouverts) avec la température pour le copolymère UCST-3 à 0,01, 0,1 et 1 wt% dans l'eau. (B) Variation de la viscosité spécifique avec la température pour le copolymère UCST-3 à 0,1 wt% dans l'eau.	97
Figure 50. (A) Intensité des rayons-X diffusée en fonction de l'angle et de la température pour des micelles UCST. (B) Évolution du ratio micelles/unimères en fonction de la température pour des micelles UCST. (C) Variation du diamètre hydrodynamique et de l'intensité de la lumière diffusée en fonction de la température pour des micelles UCST. Les figures sont toutes extraites de la publication de K. Doncom <i>et collab.</i> ²⁴	98
Figure 51. (A) Variation du diamètre hydrodynamique en fonction de la température de nanogels de PNIPAAm. (B) Variation de l'indice de réfraction d'une suspension de nanogel de PNIPAAm en fonction de la température et de de la longueur d'onde du faisceau incident. Variation de (C) la taille et de (D) l'intensité diffusée avec la température de microparticules LCST Les figures A et B sont extraites de la publication de B. Garner <i>et collab.</i> ⁹⁰	99

Figure 52. (A) Images obtenues par microscopie de force atomique d'une surface de silicium recouverte par un film de nanomicelles UCST déposées par la méthode « <i>layer-by-layer</i> » avant et après la température de transition de phase. (B) Évolution de l'épaisseur du film lors de plusieurs cycles successifs entre 25 et 40°C. (C) Variation de l'indice de réfraction du film en fonction de la température. Les figures sont extraites de la publication de A. Palanisamy <i>et collab.</i> ⁹¹	100
Figure 53. Hypothèse de mécanisme expliquant l'augmentation de volume observée pour les particules à base des copolymères UCST-Y.	101
Figure 54. (A) Variation de la transmittance avec la température lors d'un cycle de chauffage-refroidissement pour le copolymère UCST-2 à 1 wt% dans l'eau, l'eau deutérée et une solution aqueuse de NaSCN à 0,05 M. (B) Variation du diamètre hydrodynamique avec la température lors du chauffage pour le copolymère UCST-2 à 1 wt% dans l'eau, l'eau deutérée et différentes solutions aqueuses de NaSCN. ..	104
Figure 55. (A) Variation de la transmittance avec la température lors d'un cycle de chauffage-refroidissement pour le copolymère UCST-2 à 0,01 - 0,1 - 1 wt% dans l'eau deutérée. (B) Variation du diamètre hydrodynamique (trait plein - symboles fermés) et de l'intensité de la lumière diffusée (trait pointillé - symboles ouverts) avec la température lors du chauffage pour le copolymère UCST-2 à 0,01 - 0,1 - 1 wt% dans l'eau deutérée.	104
Figure 56. Variation de la transmittance avec la température lors d'un cycle de chauffage-refroidissement pour le copolymère UCST-2 à 1 wt% dans des solutions aqueuses de différentes concentrations en NaSCN.	105
Figure 57. (A) Zimm-plot pour du PNIPAAm dissout dans une solution aqueuse de NaSCN à 18°C. (B) Valeurs du second coefficient du viriel et du rayon de giration pour le PNIPAAm dissous dans différents solvants. Les figures sont extraites de la publication de E. Krasovitski <i>et collab.</i> ⁵⁵	106
Figure 58. Évolution du centre de gravité et de l'intensité de fluorescence du spectre de Nile Red généralement observée lors de variation de la polarité de l'environnement.	107
Figure 59. (A) Spectres de fluorescence du Nile Red (intensités normalisées) au contact de l'eau, du PDMA-2 et de UCST-3 à 20°C. (B) Variation du centre de gravité du	

spectre de Nile Red au contact de l'eau, de PDMA-2 et de UCST-3 en fonction de la température. (C) Variation de l'intensité de fluorescence de Nile Red au contact de l'eau, de PDMA-2 et de UCST-3 en fonction de la température.....	108
Figure 60. (A) Variation du centre de gravité du spectre de Nile Red et des diamètre hydrodynamiques des particules chargées ou non avec Nile Red en fonction de la température. (B) Variation de l'intensité de fluorescence de Nile Red et des diamètres hydrodynamiques des particules chargées ou non avec Nile Red en fonction de la température.	110
Figure 61. (A) Spectres ^1H -RMN du (PAAm-co-AN)-b-(PDMA). (B) Variation de la transmittance avec la température pour deux concentrations en copolymère dans le PBS. (C) Variation du diamètre hydrodynamique avec la température pour une concentration de 1 mg/mL dans le PBS. (D) Distribution des tailles en nombre pour des particules à 1 mg/mL dans l'eau et le PBS à 10 et 40°C. (E) Évolution avec la température des spectres ^1H -RMN du copolymère dans l'eau deutérée. Toutes les figures sont extraites de la publication de H. Zhang <i>et collab.</i> ³⁰	113
Figure 62. Variation du diamètre hydrodynamique (trait plein - symboles fermés) et de l'intensité diffusée (trait pointillé - symboles ouverts) avec la température lors du chauffage pour trois concentrations en copolymère (PAAm-co-AN)-b-(PDMA) dans (A) l'eau et dans (C) l'eau deutérée. Variation de la transmittance avec la température lors d'un cycle de chauffage-refroidissement pour trois concentrations en copolymère (PAAm-co-AN)-b-(PDMA) dans (B) l'eau et dans (D) l'eau deutérée.....	114
Figure 63. Agents de transfert de chaîne utilisés pour la synthèse des copolymères dibloc et tribloc.	115
Figure 64. Potentiel zéta des particules à base du copolymère tribloc (A) et dibloc (B) en fonction de la température et de la concentration en copolymère dans l'eau.	115
Figure 65. Évolution du diamètre hydrodynamique en fonction de la température pour des auto-assemblages à base de polysulfobétaïne. Les figures sont extraites de la publication de K. Doncom <i>et collab.</i> ²⁴	116
Figure 66. Variation du diamètre hydrodynamique (A et B) et de l'indice de polydispersité (C et D) des nanoparticules en fonction de la température lors de deux cycles de	

chauffage-refroidissement pour une concentration de (A et C) 0,1 wt% et (B et D) 1 wt% dans l'eau.	118
Figure 67. Variation du diamètre hydrodynamique (A), de l'indice de polydispersité PDI (B) et de la transmittance (C) avec la température lors du chauffage après dissolution, après refroidissement lent (0,5°C/min) et après refroidissement rapide (bain de glace).	119
Figure 68. Réversibilité du comportement thermosensible lors de plusieurs cycles de chauffages et refroidissements lents ou rapides.	120
Figure 69. (A) Évolution du spectre UV-visible de la coumarine contenue dans le bloc hydrophile du copolymère en fonction du temps d'exposition à la lampe UV (365 nm). (B) Taux de dimérisation suite à l'exposition à la lampe UV à 365 nm puis à 254 nm. (C) Comportement thermosensible des micelles avant et après 30 minutes d'exposition à la lampe UV à 365 nm. (D) Chromatogrammes des copolymères triblocs avant et après exposition à la lampe UV à 365 nm.	122
Figure 70. (A) Micelles à base de PAAm-co-AN réticulé avec du polypyrrole responsable des propriétés photothermiques. La figure est extraite de l'article de J. Yang <i>et collab.</i> ⁹⁶ . (B) Micelles à base de PAAm-co-AN encapsulant du IGC responsable des propriétés photothermiques. La figure est extraite de l'article de L. Wu <i>et collab.</i> ⁷⁵	126
Figure 71. Diagramme de Jablonski simplifié illustrant le principe de conversion de l'énergie radiative absorbée sous forme de chaleur par les molécules organiques démontant un effet photothermique.	127
Figure 72. (A) Trois exemples de complexes de nickel-bis-(dithiolène) fonctionnalisés avec des chaînes de PEG et démontrant (B) un effet photothermique lors de leur exposition à une source NIR (980 nm). (C) Essais de viabilité cellulaire du composé 3 lors d'une exposition à la source NIR ou non. Les figures sont extraites de la publication de K. Mebrouk <i>et collab.</i> ¹⁰⁵	128
Figure 73. Chromatogrammes de PDMA et PDMA-UCST obtenus par chromatographie d'exclusion stérique.	130
Figure 74. Spectres ¹ H-RMN (A) du PDMA et du PDMA-UCST, et (B) du PDMA-UCST-C2.	130

Figure 75. (A) Cliché MET de PDMA-UCST-C2. La barre d'échelle représente 500 nm. (B) Spectres d'absorption UV-visible de l'eau, l'eau deutérée et de PDMA-UCST-C2 dispersé dans ces deux solvants à 0,1 wt%.	132
Figure 76. Variation de (A) la transmittance, (B) du diamètre hydrodynamique, (C) de l'intensité de la lumière diffusée et (D) de l'indice de polydispersité en fonction de la température lors du processus de chauffage pour PDMA-UCST, PDMA-UCST-C1 et PDMA-UCST-C2 (0,1 wt% dans l'eau).	134
Figure 77. Réversibilité du comportement thermosensible de PDMA-UCST-C1 à 0,1 wt% dans l'eau. (A) Variation de l'intensité de la lumière diffusée et de la transmittance et (B) variation du diamètre hydrodynamique et de l'indice de polydispersité lors de 4 cycles successifs de chauffage-refroidissement entre 20 et 60°C.....	136
Figure 78. Variation de température en fonction du temps d'exposition à différentes densités de puissance du laser émettant dans le NIR pour : (A) l'eau pure, (B) PDMA-UCST-C1 dans l'eau à 0,1 wt% et (C) PDMA-UCST-C2 dans l'eau à 0,1 wt%. (D) Températures maximales atteintes à l'équilibre thermique en fonction de la densité de puissance du laser pour l'eau, PDMA-UCST-C1 et PDMA-UCST-C2. (E) Variation de la température en fonction du temps d'exposition à la source NIR pour l'eau, l'eau deutérée, PDMA-UCST-C2 dispersé dans l'eau et l'eau deutérée à 0,1 wt% (0,94 W/cm ²).	138
Figure 79. Variation de la transmittance en fonction du temps pour PDMA-UCST-C1 (0,1 wt% dans l'eau) (A) thermostaté à différentes températures grâce à une cellule Peltier et (B) exposé à différentes puissances laser (la température de la solution sous irradiation laser est aussi indiquée). Variation de la température en fonction du temps pour PDMA-UCST-C1 (0,1 wt% dans l'eau) (C) thermostaté à différentes températures (comme dans A) grâce à une cellule Peltier et (D) exposé à différentes puissances laser (comme dans B).	140
Figure 80. (A) Courbe d'étalonnage du Nile Red dans le DMSO permettant le dosage du Nile Red piégé dans les nanogels. (B) Dispositif utilisé pour étudier la libération contrôlée photo-induite du Nile Red.....	144

Figure 81. Spectres de fluorescence du Nile Red enregistrés en fonction du temps d'exposition à la source laser NIR pour (A) PDMA-UCST-C1 à 0 W/cm ² , (B) PDMA-UCST-C1 à 2,74 W/cm ² et (C) PDMA-UCST-C2 à 2,74 W/cm ²	144
Figure 82. (A) Variation de l'intensité de fluorescence du Nile Red (à 652 nm) libéré dans le dialysat par PDMA-UCST-C1 pour différentes densités de puissance du laser NIR. (B) Comparaison des intensités de fluorescence de Nile Red libéré dans le dialysat par PDMA-UCST-C1 et PDMA-UCST-C2 à 0 et 2,74 W/cm ²	145
Figure 83. (A) Spectres de fluorescence et (B) intensité de fluorescence à 652 nm du Nile Red libéré dans le dialysat par PDMA-UCST-C1 lors de plusieurs cycles successifs de commutation ON-OFF de la source laser (densité de puissance : 2,03 W/cm ²).	146
Figure 84. Paramètres définissant un hydrogel.	151
Figure 85. Type de la transition pour des hydrogels LCST/UCST en fonction de la nature de la réticulation.	153
Figure 86. Variation du taux de gonflement avec la température pour 5 hydrogels possédant différentes concentrations en MBA (%mol en MBA est indiqué sur la figure). Le ratio molaire entre acrylamide et acrylonitrile lors de la synthèse est identique et égal à 2.	157
Figure 87. Variation du taux de gonflement en fonction de la température et de la concentration en agent de réticulation MBA. La figure est extraite de la publication de T. Caykara <i>et collab.</i> ¹²⁶	158
Figure 88. Variation du taux de gonflement avec la température pour 4 hydrogels possédant différents ratios molaires AAm/AN (ratio molaire AAm/AN indiqué sur la figure). La quantité d'agent de réticulation est identique pour ces 4 échantillons et est égale à 0,76%mol.	159
Figure 89. Spectres infrarouges pour les hydrogels possédant différents ratios AAm/AN (ratio molaire indiqué sur la figure). La quantité d'agent de réticulation MBA est identique et égale à 0,76% mol.	161
Figure 90. Analyse élémentaire d'hydrogels à base d'acrylamide et de N-t-butylacrylamide. Le tableau est extrait de la publication de V. Ozturk <i>et collab.</i> ¹²⁷	162

Figure 91. Photos représentant l'aspect des hydrogels possédant différents ratios molaires entre acrylamide et acrylonitrile (le ratio AAm/AN est indiqué sur l'image). La quantité d'agent de réticulation MBA est identique et égal à 0,76 %mol.	162
Figure 92. Variation du taux de gonflement avec la température pour différents temps de polymérisation (temps de polymérisation indiqué sur la figure). La composition initiale en monomère est identique : le ratio molaire AAm/AN = 2 et %mol MBA = 0,76.....	164
Figure 93. Variation du taux de gonflement avec la température pour différents temps de polymérisation en présence du catalyseur TEMED. La composition initiale des hydrogels est identique : ratio molaire AAm/AN = 2 et %mol de MBA = 0,76.	166
Figure 94. (A) Photos montrant l'hydrogel cylindrique AAm/AN-1,5 sujet aux variations de températures suivantes 20-90-20°C dans un bain d'eau thermostatée ; (B) Variation relative de la masse de l'hydrogel AAm/AN-1,5 avec le temps à 90°C puis à 20°C ; (C) Variation relative du diamètre et de la longueur avec le temps dans les mêmes conditions.....	167
Figure 95. Module de stockage (G'), module de perte (G'') et loss tangente en fonction de la température pour l'hydrogel AAm/AN-1,5 à 23°C (A) et 30°C (B).	168
Figure 96. (A) Comparaison des systèmes « <i>Yolk-Shell</i> » et « <i>Core-Shell</i> ». (B) Les différentes classes de systèmes YS.	173
Figure 97. (A) Évolution des spectres d'absorption UV-visible du 4-nitrophénol (4-NP) et du nitrobenzène (NB) au contact des nanoparticules d'or pour des systèmes Au@vide@PNIPAAm. Cinétique de catalyse du 4-NP et du NB à (B) 15°C et (C) 42,5°C. Les figures sont extraites de la publication de S. Wu <i>et collab.</i> ¹³¹	174
Figure 98. Libération photo-induite de doxorubicine à partir de systèmes Fe ₃ O ₄ @vide@PNIPAAm. La figure est extraite de la publication de S. Shen <i>et collab.</i> ¹⁴⁵	178
Figure 99. Évolution de la longueur d'onde de la bande de résonance des plasmons de surface en fonction du rapport d'aspect de nanobâtonnets d'or. La figure est extraite de la publication de K. A. Kozek <i>et collab.</i> ¹⁵²	179
Figure 100. (A) Dispositif permettant la mesure de la température de la suspension et l'enregistrement du spectre du 4-NP au cours du temps d'exposition à la source laser.	

(B) Principe de catalyse du 4-NP en 4-aminophénol par les systèmes Au@vide@UCST. (C) Évolution au cours du temps du spectre UV-visible du 4-NP au contact des nanoparticules Au@vide@UCST.	181
Figure 101. Hypothèse relative à la cinétique de diffusion du 4-NP au travers de la membrane de copolymère pour différentes distances nanoparticule d'or/membrane.	182
Figure 102. Aspect des nanoparticules Au@SiO ₂ -MPS synthétisées (A) sans lavage préalable de Au@PVP ou avec un lavage dans (B) 1,5 mL d'éthanol ou (C) 1,5 mL d'eau. La barre d'échelle représente 100 nm.	183
Figure 103. Aspect des nanoparticules Au@SiO ₂ -MPS synthétisées dans un volume de mélange réactionnel de (A) 1,5 mL, (B) 3,0 mL et (C) 6,0 mL. La barre d'échelle représente 100 nm.	184
Figure 104. Aspect des nanoparticules Au@SiO ₂ -MPS synthétisées par l'ajout de TEOS en (A) deux étapes ou (B) une seule étape. La barre d'échelle représente 100 nm.	184
Figure 105. Effet de la quantité de TEOS sur l'épaisseur de la couche de SiO ₂ : (A) 15 µL, (B) 30 µL, (C) 60 µL et (D) 120µL. La barre d'échelle représente 100 nm.	185
Figure 106. Variation de l'épaisseur de la couche de silice formée en fonction de la quantité de TEOS ajouté.	186
Figure 107. Aspect des nanoparticules Au@SiO ₂ @UCST possédant un ratio AAm/AN de (A) 1,86 et (B) 2,33. Les barres d'échelles correspondent à 100 nm.	187
Figure 108. Aspect des nanoparticules Au@SiO ₂ @UCST possédant différentes épaisseurs de silice (selon les mesures de diffusion dynamique de la lumière) : (A) 20 nm et (B) 66 nm. Les barres d'échelles correspondent à 100 nm.	187
Figure 109. Morphologie des nanoparticules Au@vide@UCST observée par MET.....	188
Figure 110. Aspect de l'échantillon n°2 suite au retrait de la couche de silice, observé par MET.	189
Figure 111. Spectres UV-visible des nanoparticules après chaque étape de synthèse. ...	189
Figure 112. Variation du diamètre hydrodynamique et du potentiel zéta en fonction du pH pour l'échantillon n°3 avant (traits bleus) et après (traits rouges) l'étape de retrait de la couche de SiO ₂	192

Figure 113. Variation du (A) potentiel zéta et (B) du diamètre hydrodynamique des nanoparticules YS en fonction du pH suite au retrait de la couche de silice.	193
Figure 114. Variation du diamètre hydrodynamique avec la température pour les échantillons n°2 et 3 (A) avant le retrait de la couche de silice, (B) après le retrait de la couche de silice à pH 8,9 et (C) après le retrait de la couche de silice à pH 4,9.	194
Figure 115. Profils de température au cours du temps pour (A) l'eau et (B) l'échantillon n°2 exposés à différentes puissances du laser. (C) Évolution de la différence de température en fonction de la puissance du laser.....	196
Figure 116. Effet de la concentration en nanoparticules sur les propriétés photothermiques de l'échantillon n°2 (puissance du laser : 1,00 W).	196
Figure 117. Variation de la différence de température avec (A) la puissance du laser et (B) la concentration en particules pour deux ratios AAm/AN différents (Puissance du laser : 1,00 W).....	197
Figure 118. Évolution des spectres UV-visible du 4-NP lors de la catalyse à 30°C.	198
Figure 119. (A) Cinétique de catalyse du 4-NP au contact des systèmes Au@vide@UCST pour différentes températures. (B) Variation de $\ln(k_{app})$ en fonction de $1/T$	199
Figure 120 : Spectre ^1H -RMN du 7-acryloyloxy-4-méthylcoumarine (AOMC).....	220
Figure 121 : Spectre ^1H -RMN S,S'-bis(α,α' -diméthyl- α'' -acetic acid)-trithiocarbonate (BTC).	220

INTRODUCTION

Alopécie, troubles digestifs, troubles cardiaques,...sont autant d'effets secondaires que les traitements de chimiothérapie occasionnent chez les patients atteints de maladies telles que le cancer. Ces effets secondaires s'expliquent par le fait que certains traitements ne soient pas aptes à distinguer les cellules saines des cellules malades. Toutefois, les cellules malades expriment généralement des marqueurs spécifiques de la maladie. Par l'étude des structures cellulaires à l'aide de colorants, Paul Ehrlich observa qu'un colorant était capable de pigmenter certaines structures cellulaires sans affecter les autres. Il démontra ainsi la sélectivité biochimique d'une molécule à l'égard d'une structure cellulaire. Naquis alors son concept de « Balles Magiques », des molécules thérapeutiques capables de traiter les cellules malades sans affecter les cellules saines. Cet immunologue, considéré comme le père de la chimiothérapie, fût en 1908 le colauréat du Prix Nobel de Physiologie¹.

Depuis, malgré les avancées considérables des méthodes de protéomique² permettant l'identification des marqueurs de maladies et l'orientation de la recherche vers le développement de nouvelles molécules thérapeutiques, de nombreux verrous technologiques persistent. Lors de l'administration d'un médicament, celui-ci progressera selon les quatre grandes étapes de la pharmacocinétique : ADME pour **A**bsorption, **D**istribution, **M**étabolisme et **É**limination³. Lors de ces étapes, trois principales problématiques peuvent être identifiées :

- une faible solubilité et/ou stabilité du principe actif en milieu biologique.
- une distribution du principe actif peu spécifique.
- une élimination trop rapide du principe actif.

Ces trois problématiques peuvent conduire d'une part à l'apparition d'effets secondaires plus ou moins réversibles. De plus, la non spécificité et l'élimination précoce du médicament provoque la diminution de sa concentration dans la zone à traiter. Ainsi, la répétition du nombre d'administration du médicament peut s'avérer nécessaire pour atteindre une concentration optimale (**Figure 1**)³.

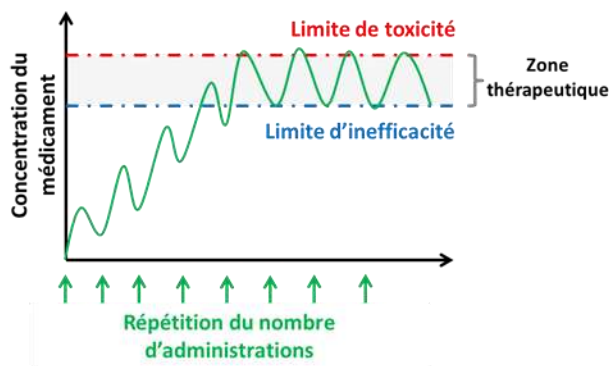


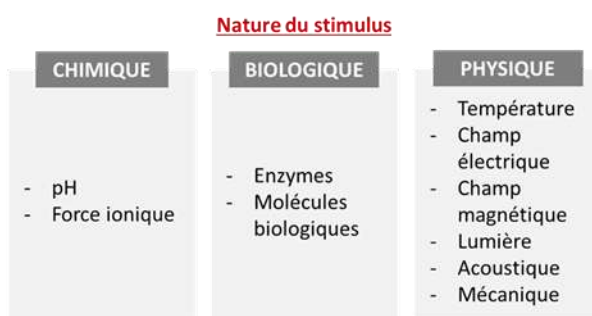
Figure 1. Évolution de la concentration en principe actif lors de plusieurs administrations.

En tenant compte de ces diverses contraintes, il devient essentiel de développer des systèmes capables de cibler spécifiquement la maladie, et de libérer le médicament au bon moment dans une quantité adéquate. Ce concept n'est pas récent puisqu'en 1966, bien loin des effets spéciaux des derniers films de science-fiction, le réalisateur du film *Le voyage Fantastique* imaginait déjà l'embarcation d'une équipe médicale à l'intérieur d'un sous-marin miniaturisé. Ce nano-vaisseau, conçu par des scientifiques américains, avait pour but d'aller déloger un caillot de sang formé dans le cerceau d'un chercheur plongé dans le coma. Si ce concept faisait l'objet de science-fiction à l'époque, aujourd'hui médecins, biologistes et chimistes travaillent en collaboration dans cette même direction. Toutefois, le développement de ce type d'outils requiert généralement des matériaux intelligents, c'est-à-dire capables de modifier une ou plusieurs de leurs propriétés sous l'effet d'un stimulus. Ces stimuli peuvent être de différentes natures; chimiques, biologiques et/ou physiques. La **Figure 2A** en illustre quelques exemples.

Pour ces travaux de doctorat, nous avons axé nos recherches vers le développement de deux nanosystèmes sensibles à la lumière, ainsi qu'à la température. Le caractère thermosensible de ces deux designs de nanoparticules prend son origine dans leur composition, à base de Poly(Acrylamide-co-Acrylonitrile), appelé PAAm-co-AN. Ce polymère, possédant une thermosensibilité positive, est insoluble à basse température et devient soluble lorsque la température excède sa température de transition de phase⁴. Le **Chapitre 1** de ce manuscrit

présentera brièvement les origines de la thermosensibilité des polymères, et plus particulièrement celles du PAAm-co-AN.

A



B

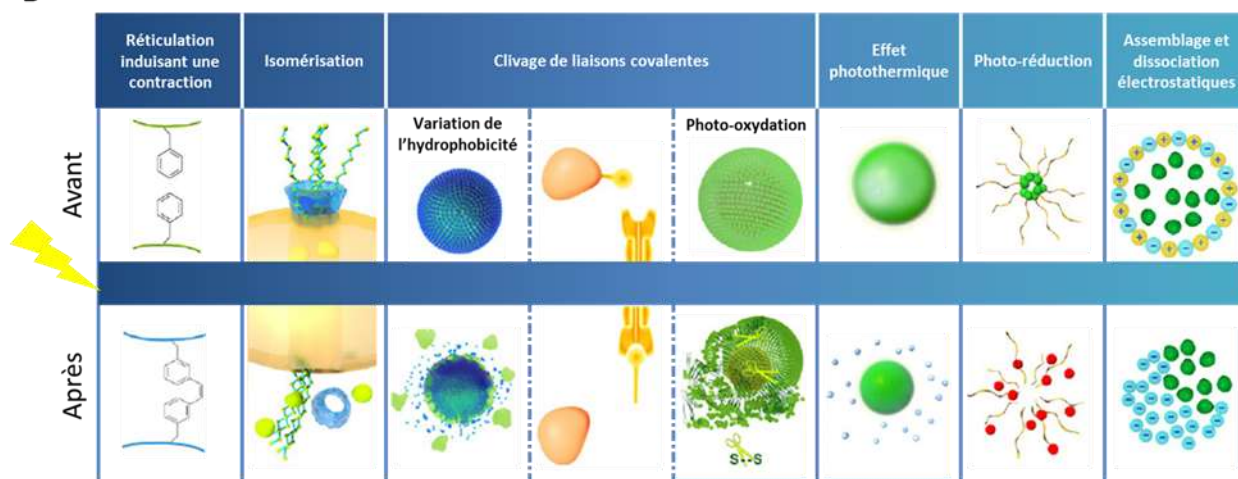


Figure 2. (A) Quelques exemples de stimuli en fonction de leur nature chimique, physique ou biologique. (B) Mécanismes pour la libération contrôlée par la lumière. La figure est adaptée à partir de la revue de M. Kamiri *et collab.*⁵.

Ces deux types de nanoparticules sont également sensibles à la lumière. La libération contrôlée photoinduite peut s'effectuer selon plusieurs mécanismes⁵, tels que par photoisomérisation^{6,7}, photodissociation, par photooxydation/réduction⁸ ou par photoréarrangement⁹. Parmi ces différents mécanismes, illustrés à la **Figure 2B**, l'effet photothermique est particulièrement intéressant pour la médecine non-invasive. Le principe de ces matériaux réside dans le fait qu'une partie de l'énergie radiative absorbée par celui-ci, soit convertie sous forme de chaleur. Cet effet

peut être directement utilisé pour les traitements hyperthermiques^{10,11} ou en combinaison avec un traitement de chimiothérapie^{12,13}. La **Figure 3** illustre le concept de libération contrôlée par les deux types de nanoparticules élaborées lors de ce doctorat. La **Figure 3A** correspond au design du premier projet, tandis que la **Figure 3B** illustre celui du second. En revanche, en dépit de la différence de morphologie, le principe de ces deux nanosystèmes est similaire. Lorsque les nanoparticules sont exposées à la lumière, une partie de cette énergie radiative est convertie sous forme de chaleur. La chaleur générée permet alors d'induire la transition de phase du copolymère thermosensible. La dilatation du réseau tridimensionnel permet ainsi au principe actif, préalablement piégé, d'être libéré par simple diffusion au travers des chaînes de polymère.

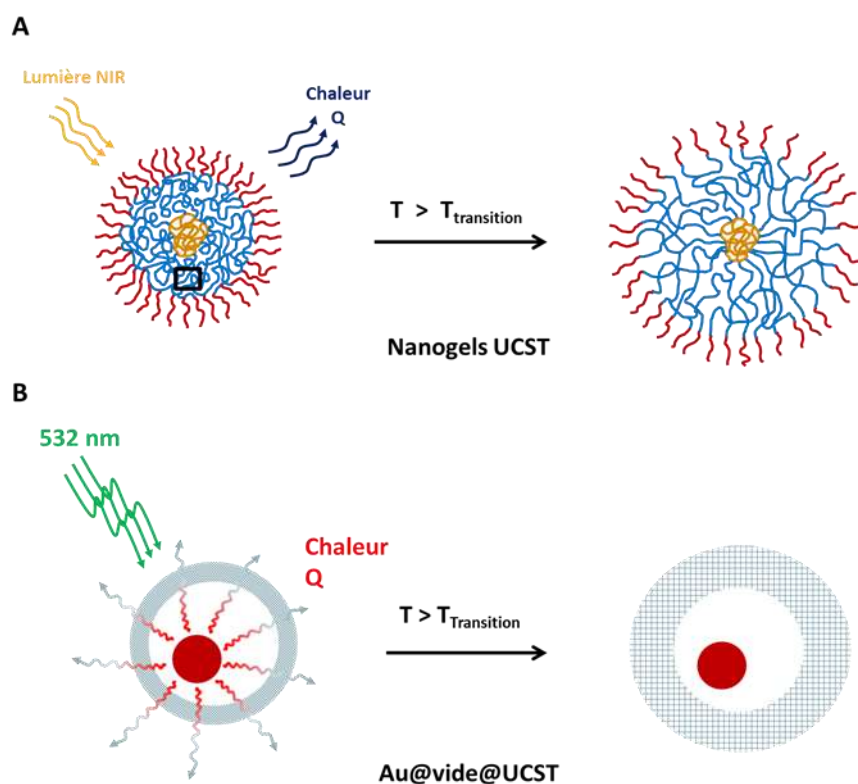


Figure 3. Principe de libération contrôlée photoinduite par (A) les nanogels UCST et (B) les nanoparticules de type « cœur-coquille » Au@vide@UCST développé lors de ces travaux de doctorat.

Toutefois, cet effet photothermique est possible si les nanoparticules sont exposées à une longueur d'onde pour laquelle le matériau photosensible absorbe fortement (coefficient d'absorption molaire ϵ élevé).

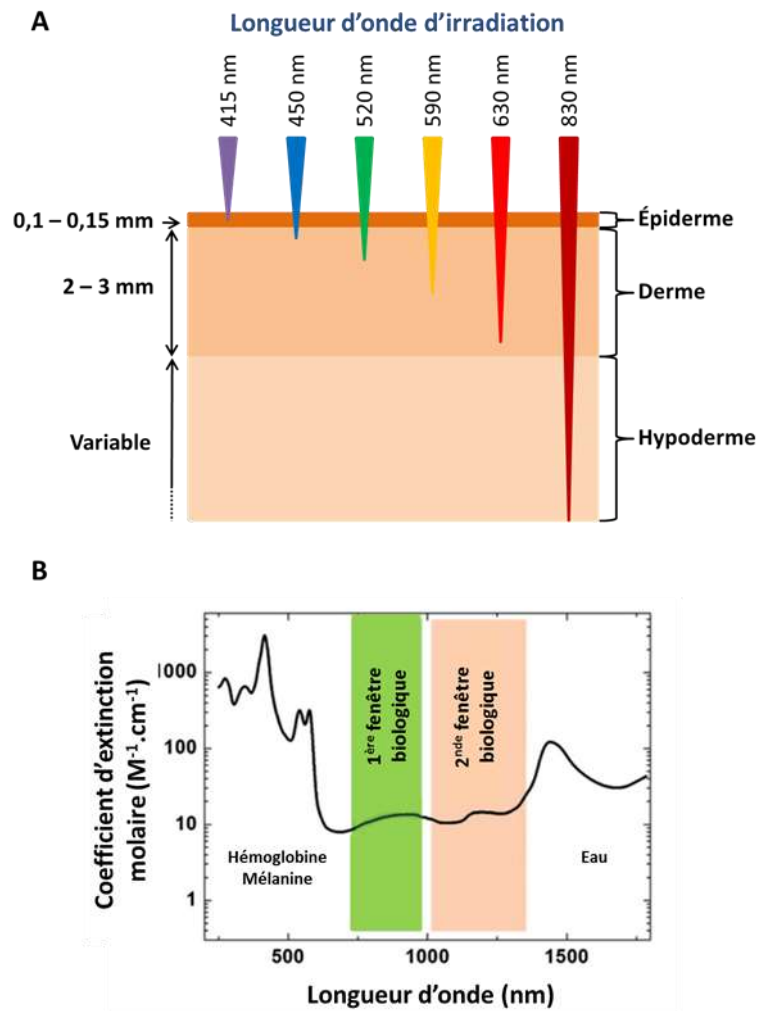


Figure 4. (A) Profondeur de pénétration des différentes longueurs d'ondes dans les tissus biologiques. (B) Illustration des deux fenêtres biologiques pour lesquelles les radiations NIR sont peu absorbées et diffusées par les tissus biologiques. La figure est adaptée à partir de la revue de D. Jaque *et collab.*¹¹.

La **Figure 4A** montre la profondeur de pénétration des tissus biologiques en fonction de la longueur d'onde de la radiation. Les radiations ultra-violettes (UV), très énergétiques, ne sont pas capables d'atteindre le derme. Ces longueurs d'ondes ne sont donc pas très appropriées pour des applications biologiques. En revanche, les radiations correspondant au domaine visible sont capables de traverser l'épiderme, tandis que les radiations proche-infrarouges (NIR) sont capables de traverser le derme. Ainsi ces dernières présentent les avantages d'être peu énergétiques et capables d'atteindre des zones profondes. La capacité des rayons NIR à traverser les tissus biologiques, s'explique par leur faible absorption par la mélanine contenue dans l'épiderme, par l'eau et par l'hémoglobine circulant dans les vaisseaux sanguins du derme (**Figure 4B**)¹¹. Dans le domaine infrarouge, deux zones peuvent être identifiées; la première fenêtre biologique s'étend d'environ 700 à 950 nm, c'est-à-dire entre la bande d'absorption de l'hémoglobine et celle de l'eau à 950 nm. La seconde fenêtre biologique, s'étend quant à elle entre 1000 et 1400 nm, correspondant aux longueurs d'onde comprises entre les deux bandes d'absorption de l'eau.

L'efficacité de conversion photothermique (η) peut être définie comme le ratio entre l'énergie dissipée sous forme de chaleur et l'énergie radiative absorbée¹⁴. Parmi les matériaux possédant un effet photothermique, il est possible de citer ceux dont les efficacités de conversion photothermique sont les plus élevés en milieu aqueux¹⁵⁻¹⁹. Ces quelques exemples sont illustrés à la **Figure 5**.

Nanosystème n°1 :

Pour ce premier projet, des nanogels à base de PAAm-co-AN ont été obtenus par réticulation de copolymères triblocs à l'aide d'un complexe de nickel-bis-(dithiolène). Ce complexe non luminescent, est capable d'absorber fortement dans le domaine proche infrarouge et de convertir une partie de cette énergie sous forme de chaleur. Il est à noter que ce complexe a été synthétisé par le laboratoire de Franck Camerel (Université de Rennes - France) dans le cadre d'une collaboration.

La synthèse de ces nanogels s'est déroulée en deux grandes étapes. Des copolymères triblocs de type ABA ont été synthétisés par polymérisation RAFT. Ces copolymères présentent la capacité de s'auto-assembler sous forme de micelles lorsque la température est inférieure à la température de transition de phase du bloc central B de PAAm-co-AN. Le caractère hydrophile des blocs externes A, à base de poly(diméthylacrylamide) (PDMA), confère une stabilité colloïdale des micelles. Le **Chapitre 3** de ce manuscrit reporte l'étude complète des propriétés thermosensibles de ces nanomicelles en solution aqueuse.

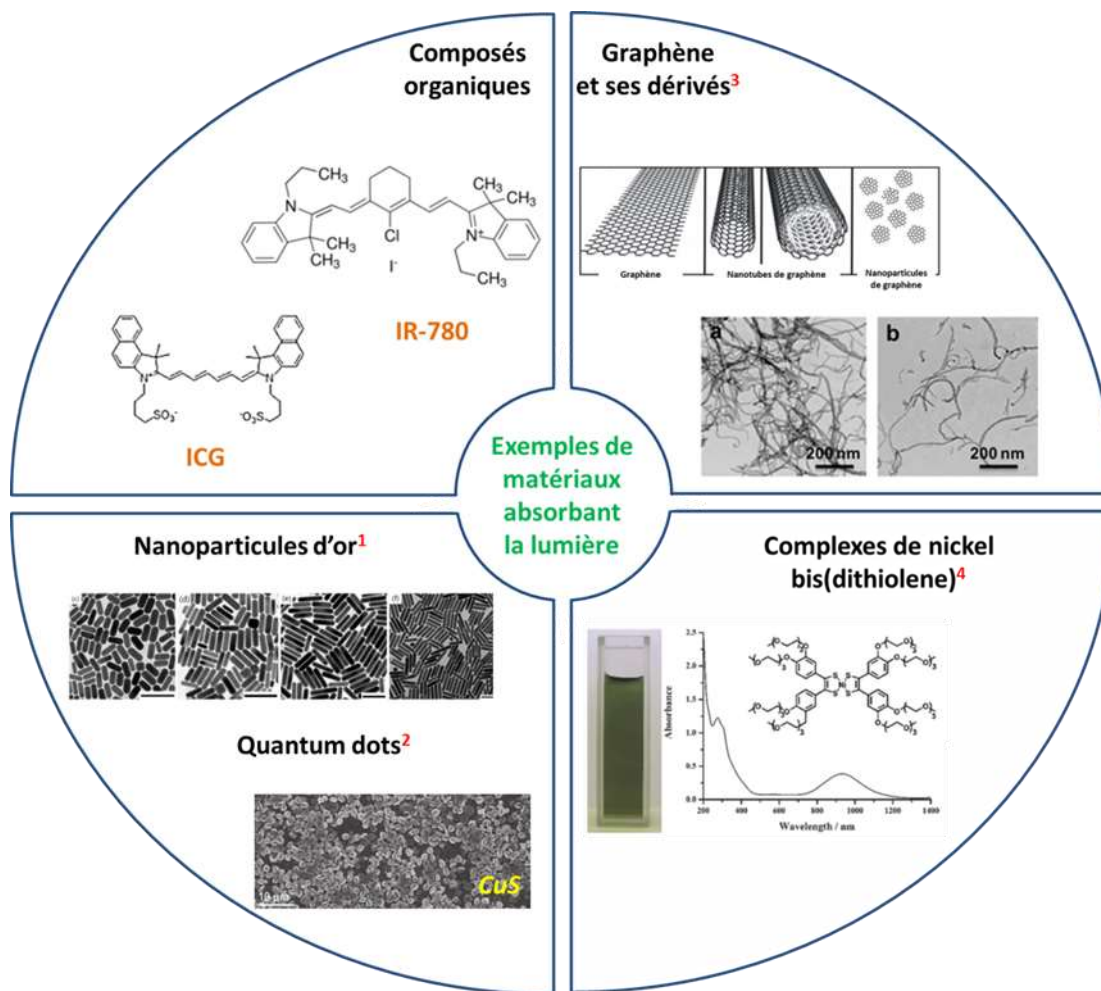


Figure 5. Quelques exemples de composés ou matériaux photothermiques parmi les plus performants.

Puis la réticulation des nanogels a été réalisée en ré-amorçant la polymérisation RAFT en présence de méthylène-bis-acrylamide (MBA) et du complexe de nickel. Ce composé photothermique possède 4 fonctions vinyliques, lui permettant de créer un réseau réticulé tridimensionnel. L'efficacité de la réticulation, le comportement thermosensible, ainsi que les propriétés photosensibles ont été évaluées par diffusion dynamique de la lumière, par transmittance et par des mesures de températures sous irradiation NIR. À partir des profils de température, l'efficacité de conversion photothermique (η) des nanogels a été déterminée en utilisant le modèle de balance énergétique. L'effet de plusieurs paramètres sur la valeur de η a été étudié, tels que la nature du solvant, la concentration en particules et la puissance du laser. Enfin la capacité de libération contrôlée induite par la lumière NIR a été démontrée par des mesures de fluorescence en utilisant le Nile Red comme modèle de molécule hydrophobe. L'introduction du **Chapitre 4**, présentera les propriétés photothermiques des complexes de nickel-bis-(dithiolène). Puis les résultats obtenus pour ces nanogels photo et thermosensibles y seront reportés.

Nanosystème n°2 :

Pour le second projet, des nanoparticules possédant un design de type cœur-coquille (« *yolk-shell* ») ont été élaborées. La morphologie particulière de ces nanosystèmes est intéressante pour des applications en libération contrôlée. Une unique nanoparticule d'or, piégée à l'intérieur d'une nanocapsule à base de PAAm-co-AN, est responsable des propriétés photothermiques. La cavité entre la nanoparticule centrale et la membrane externe de polymère réticulé offre une grande capacité de chargement du principe actif. Lors de l'exposition de ces nanoparticules à la lumière visible (532 nm), les nanoparticules d'or absorbent et convertissent cette énergie radiative sous forme de chaleur. La chaleur générée induit la transition de phase du copolymère thermosensible, permettant l'entrée/sortie de petites molécules.

L'attrait pour ces nanoparticules s'explique par la simplicité et la reproductibilité de leur synthèse. Cette synthèse se déroule généralement en 4 grandes étapes. Celle-ci débute par la synthèse des nanoparticules d'or fonctionnalisées avec un agent leur permettant de devenir vitréophiles. Puis

ces dernières sont recouvertes d'une couche de silice plus ou moins épaisse. Cette couche de silice sera utilisée comme support pour l'étape suivante qui consiste à former la couche de polymère réticulé. L'obtention du réseau de polymère est généralement réalisée par polymérisation par précipitation. Enfin, la dernière étape a pour but d'éliminer la couche de silice par l'ajout, dans la suspension, d'une solution d'acide ou de base forte. Cette dernière étape est susceptible de modifier les propriétés thermosensibles du PAAm-co-AN. En effet si ce copolymère est relativement peu sensible aux faibles variations de pH, l'étape d'élimination de la silice pourrait conduire à l'hydrolyse d'une partie des fonctions amides. Ainsi, la première partie de l'étude consistera à observer l'effet de l'étape de retrait de la silice sur les propriétés thermosensibles des nanoparticules. Pour cela, plusieurs compositions ont été synthétisées afin de vérifier si le ratio molaire AAm/AN contrôle toujours la transition de phase suite à cette étape de retrait de la silice.

Dans une seconde partie, nous avons tenté d'étudier l'influence de l'épaisseur de la couche de silice sur les propriétés thermo et photosensibles. Lors de l'irradiation à 532 nm, il se crée un gradient de température autour de la nanoparticule d'or. En fonction de sa distance avec celle-ci, le copolymère ne sera donc pas exposé à la même température. Il pourrait en résulter une modification de l'état de dilatation du réseau tridimensionnel, affectant la cinétique de diffusion de petites molécules. Ainsi, nous avons comparé les constantes de vitesses lors de la catalyse de la réduction du 4-nitrophénol lorsque l'échantillon est exposé ou non à la source laser. Pour cela, différents échantillons ont été synthétisés en faisant varier l'espace vide de 15 à 65 nm. L'ensemble de ces résultats seront présentés dans le **Chapitre 6**.

Toutefois, une étude préalable a été réalisée afin de vérifier que la réticulation du PAAm-co-AN par l'intermédiaire du MBA n'affecte pas les propriétés thermosensibles du copolymère. Pour cela plusieurs hydrogels macroscopiques ont été synthétisés avec des compositions variables en monomères et en agent de réticulation. L'effet de cette composition sur la température de transition de volume et sur le taux de gonflement a été étudié par méthode gravimétrique. Le **Chapitre 5** reporte les résultats obtenus pour cette étude préalable.

L'innovation de ces travaux réside d'une part dans le fait d'induire la transition de phase du copolymère grâce à la lumière, mais surtout d'induire la transition de phase d'un copolymère UCST en solution aqueuse. En effet, la thermosensibilité des polymères UCST s'exprime généralement dans des solvants organiques. Ainsi, ces travaux ont pour objectifs de démontrer le potentiel de ces copolymères pour des applications en solution aqueuse. Le choix s'est orienté vers la démonstration de la libération contrôlée par la lumière. Toutefois, il est à noter que les nanoparticules hybrides développées pourraient également être utilisées pour d'autres applications.

CHAPITRE 1. Propriétés thermosensibles du PAAm-co-AN

1.1. Phénoménologie des séparations de phases

La séparation de phases d'un système binaire, solvant/polymère, peut être définie comme le passage d'un système ne contenant qu'une seule phase (miscibilité totale) à un système contenant deux phases (Figure 6). Suite à cette séparation, l'une des phases est riche en solvant, tandis que la seconde est riche en polymère. Lorsque le mélange est parfaitement miscible, la solution est limpide (Figure 6A), alors que la séparation de phases conduit à une opalescence de la solution plus ou moins marquée (Figure 6B). Cette opalescence s'explique par la présence de petits agrégats capables de diffuser la lumière dans toutes les directions de l'espace (Figure 6C).

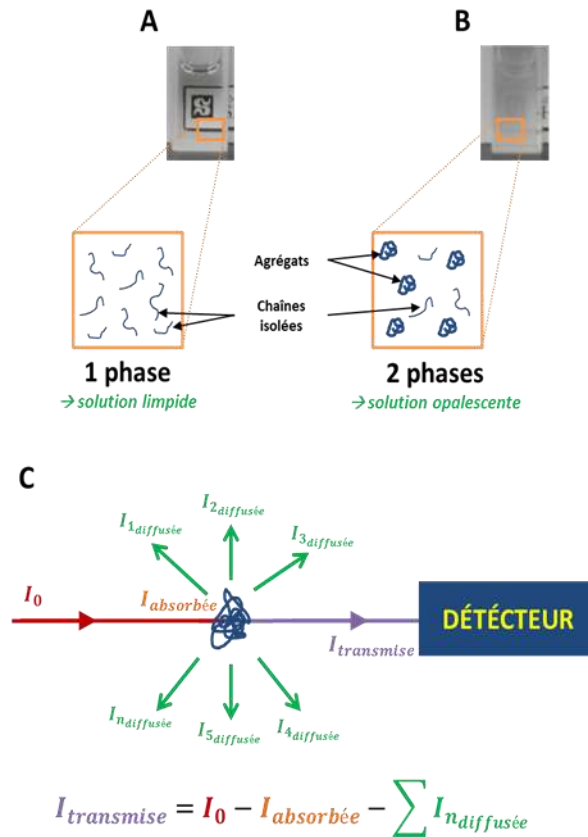


Figure 6. (A) et (B) Séparation de phases d'un système binaire (polymère-solvant). (C) Interactions lumière-particule.

La méthode la plus simple et courante pour observer ces phénomènes de séparation de phases est la mesure de la transmittance de la solution de polymère lorsque l'on fait varier un paramètre tel que, la température T , la pression P , le pH, la force ionique, la composition φ ou d'autres paramètres de la solution pour un couple polymère-solvant.

En spectroscopie UV-visible, l'absorbance A est reliée à la transmittance $T\%$ par la relation suivante :

$$A = -\log (T\%) \quad [1]$$

En revanche, l'appareillage ne permet pas de distinguer les phénomènes d'absorption et de diffusion. Ainsi, un échantillon contenant des particules diffusera la lumière dans toutes les directions de l'espace. La lumière diffusée dans les directions différentes à celle du détecteur sera considérée comme de l'absorption par l'appareil (**Figure 6C**). Cette méthode est également appelée turbidimétrie. La **Figure 7** montre l'aspect des courbes de transmittance en fonction de la température pour différents comportements thermosensibles. Il est à noter que d'autres méthodes sont également couramment utilisées pour étudier les transitions de phases des solutions de polymères, telles que la microcalorimétrie^{20,21}, la diffusion de la lumière (statique^{22,23} et dynamique²⁴), la spectroscopie vibrationnelle (Infrarouge^{25,26} et Raman^{27,28}), la mesure des coefficients diélectriques²⁹, la résonance magnétique nucléaire³⁰,... Certaines de ces méthodes seront utilisées au cours de ces travaux de doctorat.

D'après la **Figure 7**, la séparation de phases des solutions de polymères peut s'établir :

- par diminution de la température (**Figure 7A**). On parlera alors de thermosensibilité positive ou de type UCST pour « *Upper Critical Solution Temperature* ».
- par augmentation de la température (**Figure 7B**). On parlera alors de thermosensibilité négative ou de type LCST pour « *Lower Critical Solution Temperature* ».

Certains couples polymère-solvant peuvent démontrer à la fois une thermosensibilité positive et négative (**Figure 7C**)³⁰⁻³³.

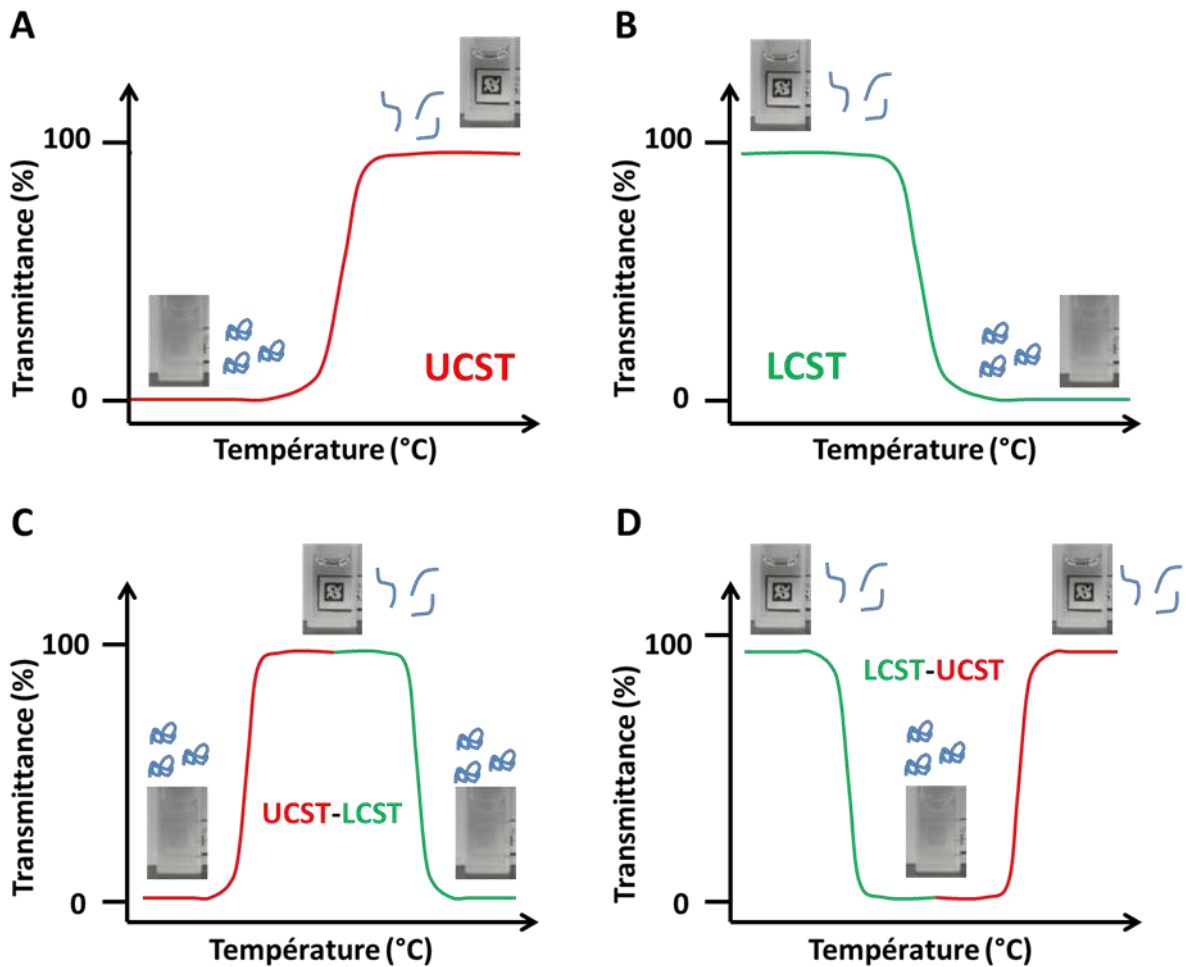


Figure 7. Courbes de transmittance en fonction de la température pour un comportement de type (A) UCST, (B) LCST, (C et D) à la fois UCST et LCST.

Les séparations de phases peuvent s'expliquer au travers de modèles thermodynamiques qui ont évolué au cours du temps³⁴⁻³⁷. Le paragraphe 1.2 de ce chapitre a pour objectif de présenter brièvement les fonctions thermodynamiques des principaux modèles et leurs limites. Le paragraphe 1.3 de ce chapitre démontrera quant à lui les conditions thermodynamiques de miscibilité polymère-solvant.

1.2. Évolution des modèles thermodynamiques des solutions de polymères³⁴⁻³⁷

1.2.1. Solutions idéales

Avant les années 1940, les solutions macromoléculaires étaient décrites en considérant que celles-ci étaient idéales. Dans le cas des solutions idéales, il est admis que l'activité a_i d'une espèce i est égale à sa fraction molaire χ_i . De plus, la loi de Raoult relie la pression partielle P_i d'un composé i dans le mélange, à sa fraction molaire χ_i dans le liquide par la relation suivante :

$$P_i = \chi_i P_i^\circ \quad [2]$$

où P_i° correspond à la pression de vapeur du composé i pur.

Lors du mélange idéal de A (solvant) et B (soluté), il en résulte une variation de l'enthalpie libre de mélange $\Delta G_{mél}$ et de l'entropie de mélange $\Delta S_{mél}$ suivant les relations [3] et [4].

$$\Delta G_{mél} = nRT(\chi_A \ln \chi_A + \chi_B \ln \chi_B) \quad [3]$$

$$\Delta S_{mél} = -nR(\chi_A \ln \chi_A + \chi_B \ln \chi_B) \quad [4]$$

où n correspond à la quantité de matière totale (A+B), R représente la constante universelle des gaz parfaits, χ_A et χ_B correspondent respectivement aux fractions molaires du solvant A et du soluté B.

En revanche, la variation d'enthalpie de mélange $\Delta H_{mél}$ est nulle.

$$\Delta H_{mél} = 0 \quad [5]$$

À partir des relations ci-dessus, plusieurs commentaires peuvent être apportés :

- la variation nulle de l'enthalpie de mélange $\Delta H_{mél}$ suggère qu'il n'y a pas de différence en énergie d'interaction entre A-A, B-B et A-B. En effet, dans le cas des solutions idéales, on suppose que A et B possèdent des volumes et des formes similaires. A et B sont supposés sans interaction et interchangeables.

- la variation d'enthalpie libre $\Delta G_{mél}$ est d'origine entropique. Et l'entropie de mélange $\Delta S_{mél}$ est d'origine purement conformationnelle (**Figure 8**). En effet, la relation [4] découle de la relation [6]. Toutefois, cette relation peut être retrouvée par une approche statistique démontrée en Annexe 1.2. Cette entropie purement conformationnelle suppose que toutes les espèces interchangeables sont arrangées de façon purement aléatoire.

$$\Delta S_{mél} = -(\partial \Delta G_{mél} / \partial T)_{P, n_A, n_B} \quad [6]$$

où T et P correspondent respectivement à la température et la pression. n_A et n_B correspondent aux quantités de matière de A et B.

Toutefois, les polyméristes de l'époque ont observé de nombreuses déviations à l'idéalité pour les solutions de polymères, telles que :

- une déviation des propriétés extensives (exemple : $\Delta V \neq 0$).
- la présence d'une énergie d'excès ($\Delta G_{mél} \neq -T\Delta S_{mél}$).
- une déviation des propriétés colligatives (pression de vapeur, température d'ébullition et de congélation et pression osmotique).

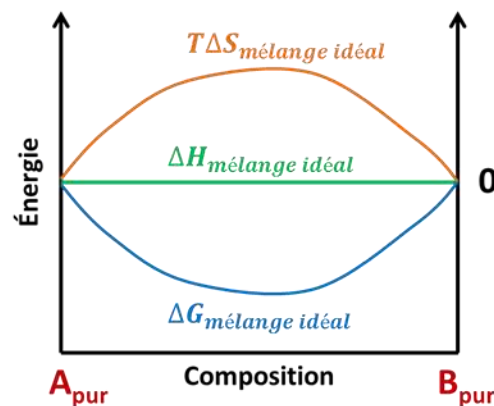


Figure 8. Évolution des fonctions thermodynamiques d'un mélange binaire idéal.

Voici un exemple avec la déviation des propriétés colligatives dans le cas de solutions de polymères. Dans le cas des solutions idéales, la loi de Van't Hoff relie la pression osmotique d'une solution à la concentration c_B en soluté par la relation [7] (analogie avec la loi des gaz parfaits) :

$$\Pi = c_B RT \quad [7]$$

Ainsi, la pression osmotique de la solution augmente proportionnellement avec la concentration c_B en soluté B. La pression osmotique réduite (Π/c_B) doit donc être constante et égale à RT et ceci, quel que soit la nature du solvant (caractéristique des propriétés colligatives). Certains polymères obéissent à cette loi, comme par exemple les polymères hyperbranchés ou les protéines globulaires. Staudinger et Husemann ont démontré que la pression osmotique réduite de solutions de glycogène dans l'eau et le formamide reste constante. Le **Tableau 1** reporte les résultats de leur étude.

En revanche, les mesures de Staudinger et Fisher montrent que la pression osmotique réduite de solutions de caoutchouc naturel (polymère linéaire) dissous dans le toluène et le chloroforme augmente de façon linéaire avec la concentration en polymère (**Figure 9**). De plus, on constate une forte dépendance à la nature du solvant.

À partir de ces observations, il devient évident qu'il n'est pas possible de traiter les solutions de polymères comme des solutions idéales pour lesquelles il n'existe pas d'interaction entre le soluté et le solvant, notamment pour les polymères linéaires. Il existe une énergie d'excès traduisant les interactions polymère-solvant. Ainsi $\Delta H_{mél} \neq 0$.

La notion de solution régulière a été introduite pour la première fois par Hildebrand en 1929. Face aux nombreuses déviations, il introduit les paramètres de solubilité ayant pour objectif de rendre compte de l'énergie d'excès observée et correspondant à la chaleur de mélange.

Tableau 1. Pressions osmotiques de solutions de glycogène ($M_n = 280\,000\text{ g.mol}^{-1}$) dans l'eau et le formamide à 20°C . Les valeurs de ce tableau sont extraites du livre de Llyod M. Robeson³⁶.

Solvant : eau			Solvant : formamide		
100C g.cm^{-3}	1000Π atm	10(Π/C) $\text{g}^{-1}.\text{cm}^3.\text{atm}$	100C g.cm^{-3}	1000Π atm	10(Π/C) $\text{g}^{-1}.\text{cm}^3.\text{atm}$
0,5	0,43	0,86	0,5	0,44	0,88
1,0	0,88	0,88	1,0	0,86	0,86
2,0	1,74	0,87	2,0	1,74	0,87
3,0	2,58	0,86	3,0	2,58	0,86

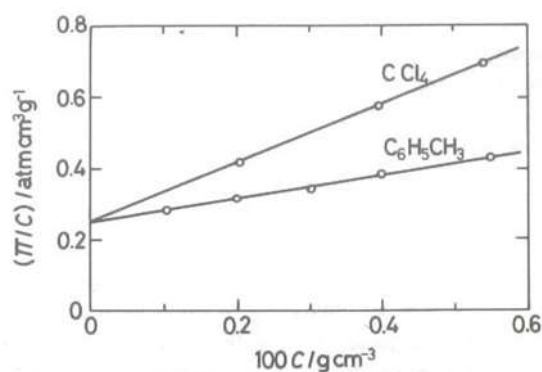


Figure 9. Évolution de la pression osmotique réduite en fonction de la concentration de solutions de gutta percha (caoutchouc naturel) dissous dans du toluène et du chloroforme. Le graphique est extrait du livre de Lloyd M. Robeson³⁶.

1.2.2. Solutions régulières - Modèle d'Hildebrand

Afin de rendre compte des interactions entre les différentes espèces, Hildebrand introduisit le paramètre de solubilité δ_i d'une espèce i par la relation suivante :

$$\delta_i = \sqrt{\frac{E_{\text{cohésion}}}{V_i}} \quad [8]$$

où $E_{\text{cohésion}}$ correspond à l'énergie de cohésion. Ce terme traduit l'énergie qu'il faut fournir pour séparer toutes les molécules les unes des autres. Ainsi pour un liquide ou un solide, cela conduit à

porter une molécule de l'état solide ou liquide à l'état gazeux. V_i correspond au volume molaire de l'espèce i .

Pour des espèces de faibles masses molaires, il est admis que :

$$E_{cohésion} = \Delta U_{vap} \quad [9]$$

où ΔU_{vap} correspond à la variation d'énergie interne de vaporisation.

Si le gaz est supposé parfait, on peut écrire :

$$\delta_i = \sqrt{\frac{\Delta H_{vap,i} - RT}{V_i}} = \sqrt{\frac{(\Delta H_{vap,i} - RT)\rho_i}{M_i}} \quad [10]$$

où ρ_i et M_i sont respectivement la densité et la masse molaire de l'espèce i .

Ainsi, l'énergie de cohésion peut être déterminée expérimentalement par mesure de l'enthalpie de vaporisation $\Delta H_{vap,i}$ de l'espèce i . Dans le cas des polymères où la chaleur de vaporisation ne peut pas être mesurée expérimentalement, il est également possible de calculer cette énergie grâce à la relation [11] qui relie le paramètre d'interaction à la densité ρ_i , la masse molaire de l'unité monomère M_0 et la somme des constantes d'attractions molaires F_j de l'espèce i .

$$\delta_i = \frac{\rho_i}{M_0} \sum_j F_j \quad [11]$$

Avec ce modèle, les fonctions thermodynamiques sont données par les relations suivantes :

$$\Delta H_{mél} = V\Phi_A\Phi_B(\delta_A - \delta_B)^2 \quad [12]$$

$$\Delta S_{mél} = -nR(\chi_A \ln \chi_A + \chi_B \ln \chi_B) \quad [13]$$

$$\Delta G_{mél} = V\Phi_A\Phi_B(\delta_A - \delta_B)^2 + nRT(\chi_A \ln \chi_A + \chi_B \ln \chi_B) \quad [14]$$

où Φ_A et Φ_B sont les fractions volumiques du solvant A et du soluté B respectivement. V correspond au volume molaire.

Avec ce modèle, la condition de miscibilité du polymère B dans le solvant A, nécessite que $\Delta G_{mél}$ soit négatif. Or pour ce modèle, l'enthalpie, correspondant au premier terme dans la relation [14], est toujours positive. Et le terme de droite est quant à lui toujours négatif. Pour qu'il y ait miscibilité, il faut que $\Delta H_{mél} \leq T\Delta S_{mél}$. Pour accomplir cette condition, il est nécessaire que $(\delta_A - \delta_B)$ soit nulle ou très faible.

Poly(acrylonitrile) - PAN	Groupements j	Constante d'attraction molaire F_j (cal.cm ⁻³ .mol ⁻¹) ^{1/2}
$\left[\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{CN} \end{array} \right]_n$	-CH ₂ -	131,5
	>CH-	85,99
	CN	354,56
	$\sum_j F_j$	572,05

Densité de PAN : $\rho_{PAN} = 1,18 \text{ g.cm}^{-3}$

Masse molaire de PAN : $M_{PAN} = 53 \text{ g.mol}^{-1}$

$$\delta_{PAN} = \frac{\rho_{PAN}}{M_{PAN}} \sum_j F_j = \frac{1,18 \times 572,05}{53} = 12,7 \text{ (cal.cm}^{-3}\text{)}^{1/2}$$

Figure 10. Exemple de calcul du paramètre d'interaction du poly(acrylonitrile).

Toutefois, ce modèle souffre de quelques limites puisque celui-ci ne tient pas compte de la connectivité des monomères par les liaisons covalentes. Ce modèle ne tient pas compte non plus de la nature de certaines interactions inter- et intrachâînes, telles que les liaisons hydrogènes. Ainsi les tentatives d'utiliser le modèle des solutions régulières de Hildebrand a été un échec pour la description des solutions de macromolécules.

1.2.3. Modèle de Flory-Huggins

Malgré le fait que le modèle d'Hildebrand tente d'introduire un terme reflétant les interactions polymère-polymère, solvant-solvant et solvant-polymère, ce modèle ne tient pas compte de la connectivité entre les unités monomères. Dans le modèle précédent, l'entropie de mélange (conformationnelle) était calculée en considérant que les unités monomères étaient indépendantes et interchangeables dans la solution (**Figure 11A**). En 1939, face aux anomalies observées, Meyer et Huckel ont remis en question ce modèle en suggérant qu'il était nécessaire de tenir compte de la connectivité des unités de monomère. La considération de cette connectivité modifie ainsi la contribution entropique puisque le nombre d'arrangements possibles est fortement diminué (**Figure 11B**).

Toutefois, les hypothèses de Meyer et Huckel n'ont été introduites que de façon qualitative. Ce sont Flory et Huggins qui, indépendamment l'un de l'autre, donneront une analyse quantitative de ce modèle grâce à un traitement statistique.

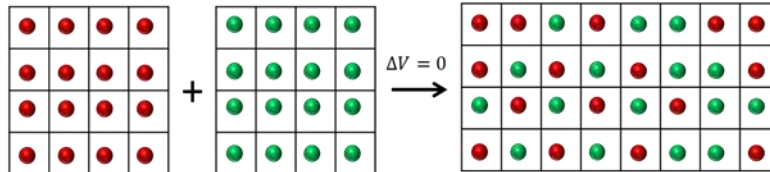
Dans leur modèle, décrit par un modèle en réseau (**Figure 11B**), Flory et Huggins établissent les hypothèses suivantes :

- chaque cellule du réseau est occupée par une molécule de solvant ou une unité de monomère. Toutes les cellules du réseau (N) sont occupées, de telle sorte que $N = N_A + XN_B$. Dans cette expression N_A et N_B correspondent au nombre de molécules de solvant et de macromolécules, respectivement. X représente le degré de polymérisation, c'est-à-dire le nombre d'unité monomère par chaîne de polymère.
- toutes les cellules occupées par les unités monomères sont adjacentes de telle sorte à rendre compte de la connectivité.
- les volumes d'une molécule de solvant et d'une unité monomère sont considérés identiques, de telle sorte que le volume final suite au mélange des deux constituants ne varie pas.
- chaque molécule de solvant ou d'unité monomère possède un nombre de « plus proches » voisins, appelé nombre de coordination z .

- l'entropie de mélange est purement conformationnelle si le mélange est suffisamment dilué.

A

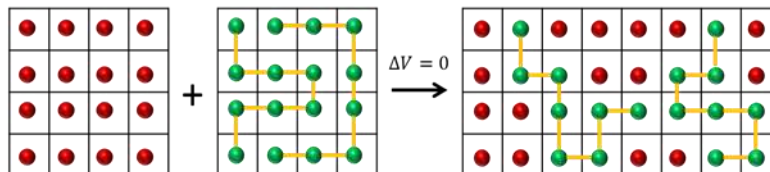
Solutions idéales et régulières



- Entropie de mélange :
 $\Delta S_{\text{mélange}} = \Delta S_{\text{conformationnelle}}$
- Enthalpie de mélange :
 $\Delta H_{\text{mélange idéal}} = 0$
 $\Delta H_{\text{mélange régulier}} \neq 0$

B

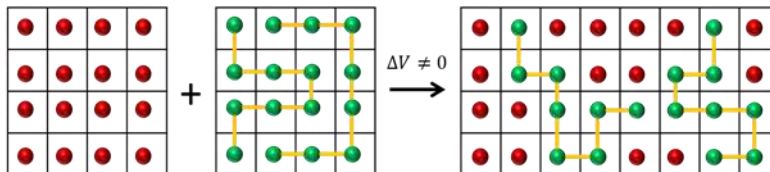
Solutions régulières de macromolécules décrites par le modèle de Flory et Huggins



- Entropie de mélange :
 $\Delta S_{\text{mélange}} = \Delta S_{\text{conformationnelle}}$
- Enthalpie de mélange :
 $\Delta H_{\text{mélange réel}} \neq 0$

C

Solutions réelles de macromolécules décrites par le modèle de Flory



- Entropie de mélange :
 $\Delta S_{\text{mélange}} \neq \Delta S_{\text{conformationnelle}}$
- Enthalpie de mélange :
 $\Delta H_{\text{mélange réel}} \neq 0$

Figure 11. Modèles en réseau pour les solutions (A) idéales et régulières avant l'introduction de la notion de connectivité des macromolécules. Modèles de Flory et Huggins des solutions (B) régulières et (C) réelles de macromolécules.

À partir de ces hypothèses, les expressions des fonctions thermodynamiques sont données par les relations [15] à [17].

$$\Delta H_{mél} = RT\chi_{AB}N_A\Phi_B \quad [15]$$

$$\Delta S_{mél} = -R(N_A \ln \Phi_A + N_B \ln \Phi_B) \quad [16]$$

$$\Delta G_{mél} = RT(N_A \ln \Phi_A + N_B \ln \Phi_B + \chi_{AB}N_A\Phi_B) \quad [17]$$

où Φ_A et Φ_B représentent les fractions volumiques du solvant et du polymère.

Dans l'expression de l'enthalpie de mélange intervient un nouveau terme χ_{AB} , appelé paramètre d'interaction solvant-polymère. Ce terme est associé aux paramètres de solubilité de Hildebrand définie précédemment :

$$\chi_{AB} \equiv \frac{V_m^0(\delta_A - \delta_B)^2}{RT} \quad [18]$$

où V_m^0 représente le volume molaire du solvant et de l'unité monomère considéré comme identique dans ce modèle.

Toutefois, ce modèle qui était décrit en se plaçant dans le cas d'une solution régulière, souffre de quelques limites. En effet, dans ce modèle, on constate que l'enthalpie de mélange est indépendante de la température et que le paramètre d'interaction est quant à lui inversement proportionnel à cette dernière. Cela traduit le fait qu'une augmentation de température conduit à une diminution du paramètre d'interaction, et par conséquent à la diminution de l'enthalpie de mélange. Or dans ce modèle, l'entropie de mélange est toujours positive. Ainsi la séparation de phase pourrait s'établir uniquement par diminution de la température (UCST). Si ce comportement est généralement rencontré pour des mélanges apolaires, ce modèle n'explique pas la séparation de phase observée par augmentation de la température pour les constituants polaires. Ainsi Flory ajusta ce modèle en émettant l'hypothèse que l'entropie de mélange n'est pas d'origine purement

conformationnelle, mais qu'il existe des arrangements privilégiés. Ces arrangements privilégiés traduisent les interactions entre les groupements des chaînes de polymères (**Figure 11C**).

1.3. Conditions de séparation de phases induite par la température

Pour un couple solvant/polymère, à une pression P et une température T données, la condition thermodynamique de miscibilité est donnée par la relation :

$$\Delta G_{mél} = \Delta H_{mél} - T\Delta S_{mél} < 0 \quad [19]$$

La **Figure 12** montre les trois tendances pouvant être observées pour la variation d'enthalpie libre de mélange $\Delta G_{mél}$:

- Courbe A : $\Delta G_{mél}$ est positif pour toutes compositions φ , traduisant une non-miscibilité totale.
- Courbes B et C : $\Delta G_{mél}$ est négatif pour toutes compositions φ . Ainsi, une miscibilité totale serait attendue. Toutefois, si la condition décrite par la relation [19] est nécessaire, celle-ci n'est pas suffisante. Une seconde condition thermodynamique est requise pour observer la miscibilité totale. Il est nécessaire que :

$$\left(\frac{\partial^2 \Delta G_{mél}}{\partial \varphi^2} \right) > 0 \quad [20]$$

En considérant ces deux conditions, une miscibilité totale sera observée dans le cas de la courbe B, tandis qu'une miscibilité partielle sera observée dans le cas de la courbe C. Cette miscibilité partielle peut s'expliquer au travers de la courbure des fonctions $\Delta G_{mél} = f(\varphi)$. Pour la courbe B, pour laquelle une miscibilité totale est observée, un seul minimum est observé, tandis que pour la courbe C, deux minimums sont présents. Ces deux minimums correspondent aux compositions $\varphi_{\alpha'}$ et $\varphi_{\beta'}$.

Dans cette gamme de composition ($\varphi_{\alpha'} < \varphi < \varphi_{\beta'}$), nous observerons une séparation du système en deux phases. Ces deux phases possèdent les compositions correspondant aux deux minimums

$\varphi_{\alpha'}$ et $\varphi_{\beta'}$, puisque celles-ci sont en équilibre thermodynamique du fait que, leurs potentiels chimiques sont égaux et nuls (**Figure 13B**). Ces compositions particulières sont appelées points binodaux.

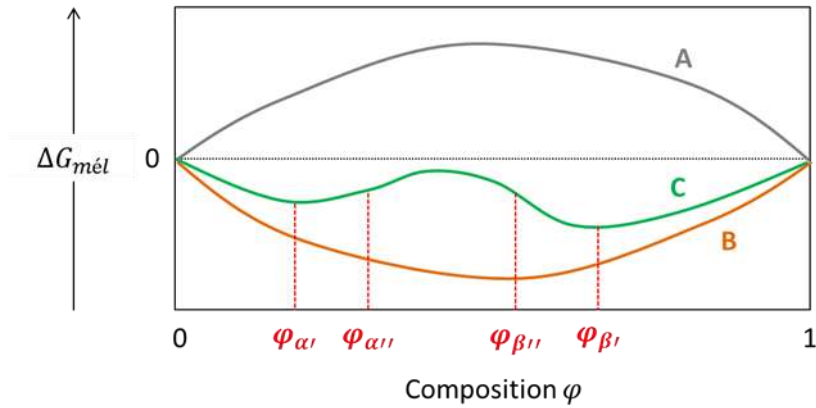


Figure 12. Variation de l'enthalpie libre de mélange en fonction de la composition pour un couple solvant/polymère à pression et température fixées. Les courbes A, B et C représentent respectivement une non-miscibilité totale, une miscibilité totale et une miscibilité partielle.

En faisant varier la température, la courbe $\Delta G_{mél} = f(\varphi)$ évolue comme le montre la **Figure 14A**. En reliant les minimums de chaque fonction, nous obtenons la courbe binodale délimitant les domaines de miscibilité. Cette courbe a pour équation :

$$\frac{\partial \Delta G_{mél}}{\partial \varphi} = 0 \quad [21]$$

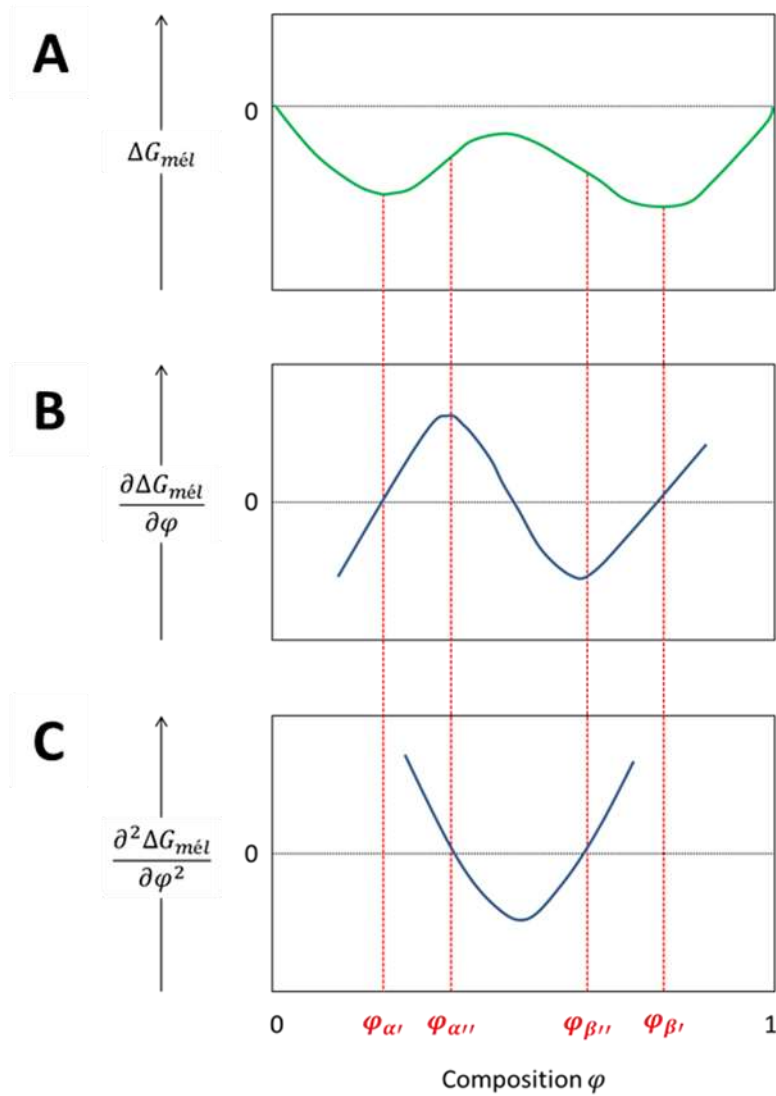


Figure 13. Allure des courbes de (A) la variation d'enthalpie libre de mélange, (B) de sa dérivée première et (C) de sa dérivée seconde par rapport à la composition.

Toutefois, si on considère la seconde condition de miscibilité décrite par la relation [20], nous constatons une séparation de phase pour les compositions comprises entre $\varphi_{\alpha'} < \varphi < \varphi_{\alpha''}$ et $\varphi_{\beta'} < \varphi < \varphi_{\beta''}$, malgré le fait que le signe de $(\partial^2 \Delta G_{mél} / \partial \varphi^2)_{T,P}$ soit positif.

Dans le domaine de non-miscibilité, délimité par la courbe binodale, la séparation de phase s'opère selon deux mécanismes.

Sur la **Figure 13A**, les deux points d'inflexions, correspondant aux compositions $\varphi_{\alpha'}$ et $\varphi_{\beta'}$, sont appelés points spinodaux. Pour les compositions φ , telles que $\varphi_{\alpha'} < \varphi < \varphi_{\alpha''}$ et $\varphi_{\beta'} < \varphi < \varphi_{\beta''}$, malgré le fait que la seconde condition thermodynamique ne soit pas remplie, la variation de composition est suffisamment faible pour que le système se sépare en deux phases de compositions $\varphi_{\alpha'}$ et $\varphi_{\beta'}$, possédant les mêmes potentiels chimiques.

Selon le même principe qu'à la **Figure 14A**, si l'on rejoint les points spinodaux pour les fonctions $\Delta G_{mél} = f(\varphi)$ à différentes températures, nous obtenons la courbe spinodale définie par :

$$\frac{\partial^2 \Delta G_{mél}}{\partial \varphi^2} = 0 \quad [22]$$

Ainsi dans le domaine compris entre la courbe binodale et la courbe spinodale, le système est dans un état métastable et la séparation de phase s'établit par un mécanisme de nucléation-croissance. Pour ce mécanisme, des noyaux se forment, puis croissent. Lors de ce phénomène, la taille des particules augmente avec le temps, tandis que la concentration reste inchangée en tout point de ces dernières (**Figure 15**).

Pour le domaine à l'intérieur de la courbe spinodale, le système est instable et le mécanisme de séparation de phase s'opère par décomposition spinodale. Dans le cas de ce type de décomposition, la taille des microstructures, riches en polymère, formées ne varient pas au cours du temps. En revanche, leur concentration augmente au cours du temps (**Figure 15**).

Finalement, en reportant les courbes binodale et spinodale sur un diagramme température-composition (**Figure 14C et 14D**), nous obtenons les diagrammes des deux principaux comportements; UCST ou LCST.

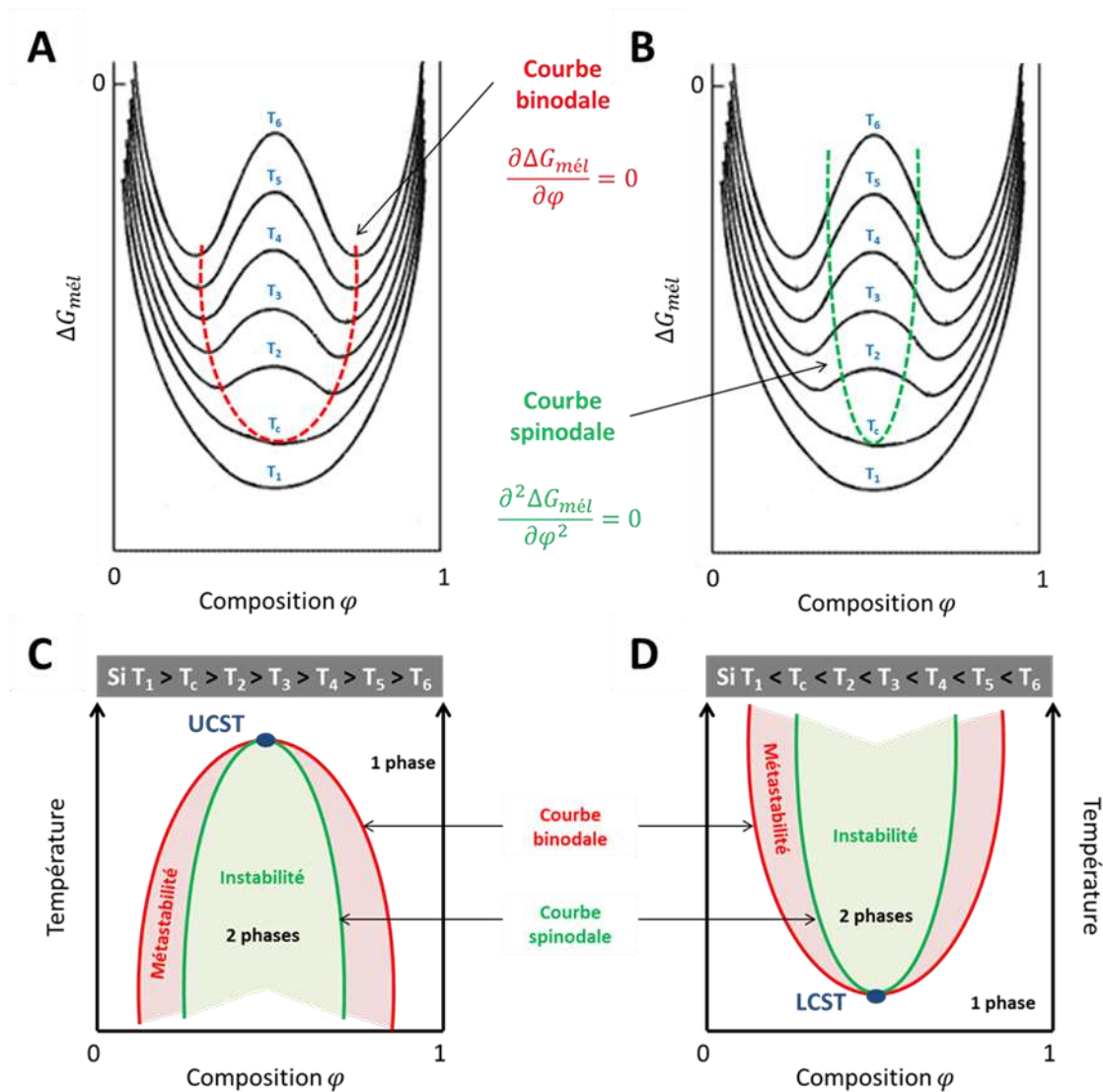


Figure 14. Évolution des courbes (A) binodales et (B) spinodales en fonction de la température. Diagramme de phase température-composition pour un système binaire démontrant un comportement de type (C) UCST et (D) LCST.

1.4. Les différents types de diagrammes de phase Température-Composition

La séparation de phases peut s'établir par augmentation ou par diminution de la température comme le montre les **Figures 14C** et **14D**. Lorsque la séparation de phase s'établit par augmentation de la température, nous parlerons de thermosensibilité négative ou de type LCST

pour « *Lower Critical Solution Temperature* ». Inversement, lorsque la séparation de phase s'établit par diminution de la température, nous parlerons de thermosensibilité positive ou de type UCST pour « *Upper Critical Solution Temperature* ».

Les termes LCST et UCST définissent des points particuliers (points critiques) sur les diagrammes de phases température-composition. Il s'agit respectivement des températures critiques inférieures et supérieures de miscibilité. Pour ces points particuliers φ_{LCST} et φ_{UCST} , les dérivées seconde et troisième de l'enthalpie libre de mélange par rapport à la composition sont égales et nulles :

$$\left(\frac{\partial^2 \Delta G_{mél}}{\partial \varphi^2}\right) = \left(\frac{\partial^3 \Delta G_{mél}}{\partial \varphi^3}\right) = 0 \quad \begin{matrix} [23] \\ [23] \end{matrix}$$

Pour les autres compositions, la température pour laquelle la séparation de phases s'observe est appelée température de point trouble.

Il est à noter qu'un couple polymère-solvant peut avoir un diagramme de phase plus complexe telle que le montre la **Figure 16**.

1.5. Les polymères UCST - Cas particulier du PAAm-co-AN

1.5.1. Les polymères UCST

Les polymères possédant une UCST ont été longtemps mis à l'écart en comparaison avec les polymères possédant une LCST, avec notamment le PNIPAAm.

À ce jour, seules deux articles de revue traitent exclusivement de polymères démontrant une UCST^{4,38}. Les autres revues, inventoriant les polymères thermosensibles, ne reportent que très rarement les polymères de type UCST ou seulement quelques exemples. Par exemple, dans la revue de D. Roy *et collab.*, sur 65 polymères thermosensibles cités, seuls 5 sont classés dans la catégorie UCST³⁹.

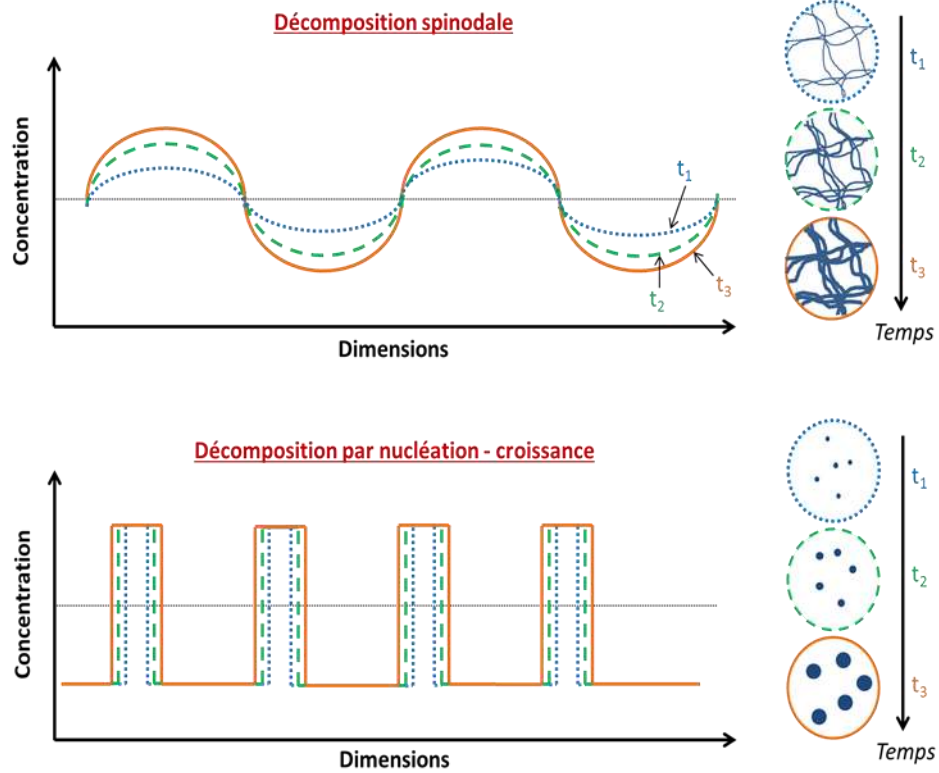


Figure 15. Principe de séparation de phases évoluant selon les mécanismes de décomposition spinodale et de décomposition par nucléation-croissance.

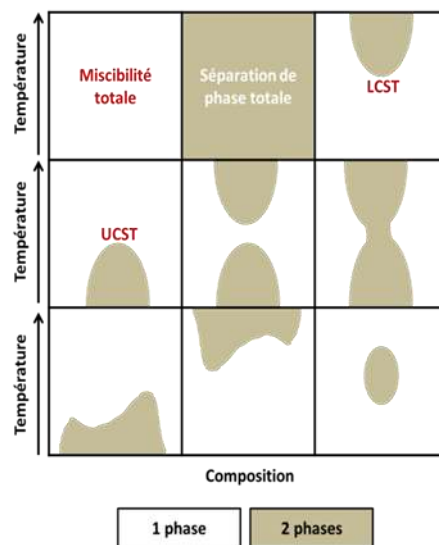


Figure 16. Différents types de séparation de phases.

Ce désintérêt s'explique par deux principales raisons.

- D'une part, peu de polymères possèdent une température de transition de phases dans des conditions expérimentales standards, c'est-à-dire à la pression atmosphérique et dans une plage de températures observables ($T_{fusion} < T < T_{ébullition}$). Pour certains polymères, il est nécessaire de se placer dans des conditions de pression extrêmes afin que le phénomène de transition de phase soit observable^{40,41}.
- D'autre part, les premiers polymères étudiés étaient des polymères chargés. Ces derniers présentent l'inconvénient d'être très sensibles à de très faibles variations de pH et/ou de force ionique, les rendant peu pertinents pour certaines applications⁴²⁻⁴⁴.

1.5.2. Le PAAm-co-AN

Certaines propriétés sont particulièrement recherchées pour les polymères thermosensibles. Parmi elles, les plus importantes sont les suivantes (**Figure 17**) :

- une transition de phase marquée. Cela implique que la transition de phases doit s'opérer sur une gamme restreinte de températures.
- une faible hystérèse entre le processus de chauffage et de refroidissement.
- une température de transition de phase facilement contrôlable.

Parmi les (co)polymères démontrant une UCST et dont la thermosensibilité est basée sur la thermo-réversibilité des liaisons hydrogènes, le PAAm-co-AN possède les trois qualités citées ci-dessus. En effet, ce copolymère dont les propriétés ont été reportées pour la première fois en 2012 par le groupe de S. Agarwal, possède une transition de phase marquée et l'hystérèse entre les processus de chauffage et refroidissement est de seulement 2 à 3°C. Mais le fort intérêt pour ce copolymère s'explique par la possibilité de contrôler sa température de transition de phases par variation du ratio molaire entre l'acrylamide et l'acrylonitrile⁴⁵.

Depuis 2012, une trentaine d'articles scientifiques ont été publiés mettant en jeu le PAAm-co-AN. Une partie d'entre eux étudie la transition de phases de ce copolymère par divers outils de

caractérisation, tandis que les autres publications utilisent ce copolymère afin de démontrer son utilisation pour diverses applications.

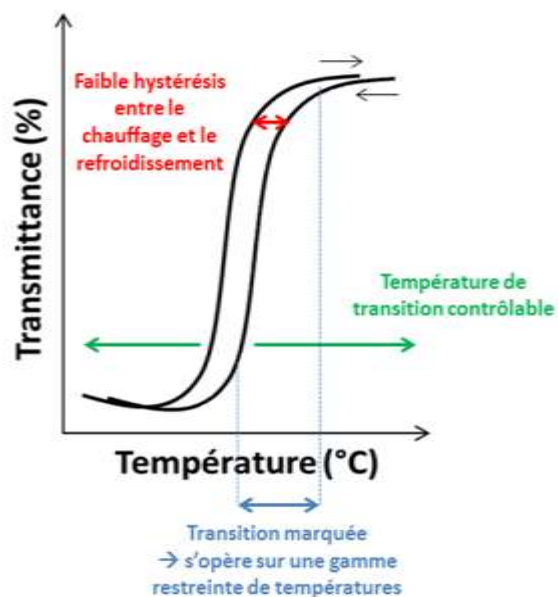


Figure 17. Les trois propriétés recherchées pour un polymère thermosensible.

1.5.3. Étude de la transition de phase du PAAm-co-AN

La synthèse du PAAm-co-AN a été reportée pour la première fois bien avant que les propriétés thermosensibles de ce copolymère soient étudiées. En effet, quelques articles reportent l'étude des rapports de réactivité lors de la copolymérisation du couple AAm-AN dans diverses conditions de synthèse (solvant, type de polymérisation, température de polymérisation)^{46,47}. En 2010, A. Pourjavadi *et collab.* reportent la synthèse d'hydrogels à base de PAAm-co-AN réticulés chimiquement par hydrolyse du copolymère dans une solution de NaOH. Dans cette étude, il démontre l'influence de différents facteurs expérimentaux sur le taux de gonflement des hydrogels tels que le temps et la température d'hydrolyse, la concentration en NaOH, la concentration en copolymère et le ratio molaire entre AAm et AN⁴⁸. Toutefois, les propriétés thermosensibles du PAAm-co-AN n'ont pas été mises en évidence dans cette étude. Celles-ci ne seront reportées pour la première fois qu'en 2012 par J. Seuring *et collab*⁴⁵.. La transition de phase de ce copolymère en

solution aqueuse a été étudiée par diverses méthodes telles que par turbidimétrie, analyse infrarouge, diffusion dynamique et statique de la lumière, diffusion des neutrons aux petits angles²³ et par des mesures diélectriques²⁹. A partir de ces différentes mesures, les facteurs influençant la transition de phase du copolymère ont été identifiés.

Influence du ratio molaire entre AAm et AN

L'acrylamide (AAm), dont la structure est illustrée à la **Figure 18A** est un monomère possédant à la fois un site donneur et un site accepteur de proton. Ce monomère possède donc la capacité à former des liaisons hydrogènes réversibles entre plusieurs fonctions amides mais également avec les molécules d'eau (**Figure 18B**). Cette habileté est propice à l'observation de propriétés thermosensibles. Toutefois, le poly(acrylamide) (PAAm) est totalement soluble dans l'eau entre 0 et 100°C à pression atmosphérique. Malgré le fait que ce polymère pourrait théoriquement démontrer une thermosensibilité, aucune publication à notre connaissance n'étudie le comportement de ce polymère dans l'eau dans des conditions de pression et de température permettant l'observation d'une thermosensibilité positive ou négative.

L'acrylonitrile (AN) est quant à lui, un monomère considéré comme hydrophobe. Le poly(acrylonitrile) (PAN) est d'ailleurs totalement insoluble dans l'eau entre 0 et 100°C à pression atmosphérique. Le comportement thermosensible observé suite à la copolymérisation de AAm et de AN se justifie donc par la présence de AN qui équilibre la balance hydrophile-lipophile et permet l'augmentation de la température de transition de phase du PAAm^{25,49}.

L'augmentation de la fraction molaire en AN (notée F_{AN}) engendre l'augmentation de la température de transition de phase du copolymère. Cette tendance a d'abord été mise en évidence par J. Seuring *et collab.* par des mesures de turbidimétrie (**Figure 19A**)⁴⁵. Puis, dans deux études très complètes, A. Asadujjaman *et collab.* ont étudié l'influence de F_{AN} sur les propriétés de ce copolymère, par diffusion statique et dynamique de la lumière, par diffusion des neutrons aux petits angles et par des mesures diélectriques²⁹. La **Figure 19B**, extraite de l'étude de A.

Asadujjaman *et collab.*, reporte les valeurs de température de transition de phase du copolymère mesurées par diffusion dynamique de la lumière et par turbidimétrie⁵⁰. Il semblerait qu'il existe une linéarité entre la fraction molaire F_{AN} et la température de transition de phase du copolymère. Il est à noter que les valeurs de température de transition obtenues par les deux méthodes sont en bon accord.

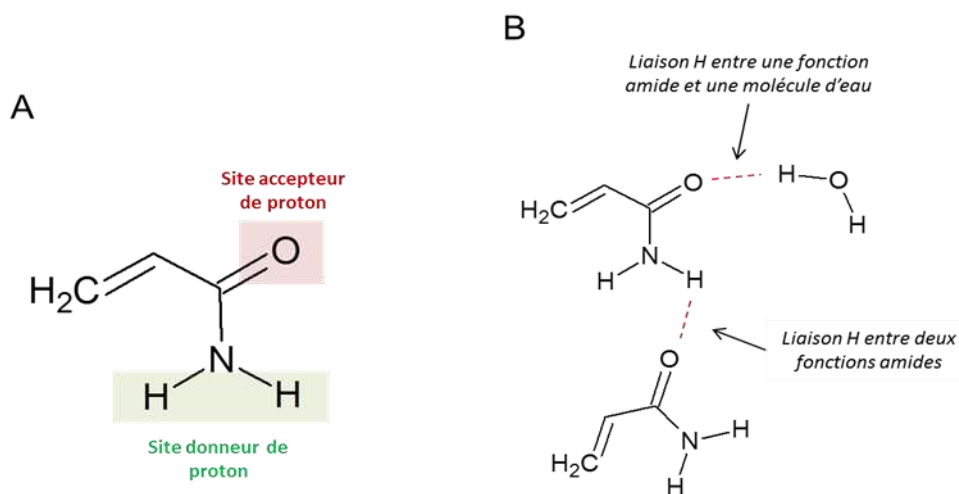


Figure 18. (A) Structure chimique de l'acrylamide. (B) Liaisons hydrogènes entre l'acrylamide et l'eau ou entre deux acrylamides.

Dans leur étude, A. Asadujjaman *et collab.* ont démontré que pour des températures inférieures à la température de transition de phase, les rayons hydrodynamiques sont d'autant plus élevés que la fraction F_{AN} est grande (**Figure 19C**). Afin de minimiser l'énergie de surface, liée à la nature hydrophobe de AN, un plus grand nombre de chaînes participent à la formation des agrégats (nombre d'agrégation plus élevé). Puis, lorsque la température de transition de phase est franchie, les agrégats se dissocient. Néanmoins, malgré le fait que la température de transition de phase soit atteinte et dépassée, des petites associations de quelques chaînes de copolymère persistent. Cette observation a également été reportée dans l'étude de L. Hou *et collab*²⁵. Ces deux auteurs expliquent cette observation par les liaisons hydrogènes entre plusieurs fonctions amides. D'ailleurs L. Hou *et collab.* ont démontré par FTIR (**Figure 20**) que la thermosensibilité du copolymère était principalement gouvernée par le monomère AAm et que très faiblement par AN. Alors que la valeur d'absorbance de la bande nitrile diminue légèrement et de façon graduelle,

celle de la bande carbonyle diminue brutalement au passage de la température de transition de phase (**Figure 20C**)²⁵. Cette thermosensibilité s'expliquerait par la formation et la destruction des liaisons hydrogènes entre les différentes fonctions. En-dessous de la température de transition, les liaisons hydrogènes entre fonctions amides seraient favorisées, expliquant un repliement des chaînes de copolymères et la formation d'agrégats. Puis l'augmentation de la température conduirait graduellement au remplacement de ces liaisons par des liaisons hydrogènes entre une fonction amide et une molécule d'eau (**Figure 18**). Cette hydratation du copolymère induirait donc sa solubilité lorsque la température de transition de phase est atteinte.

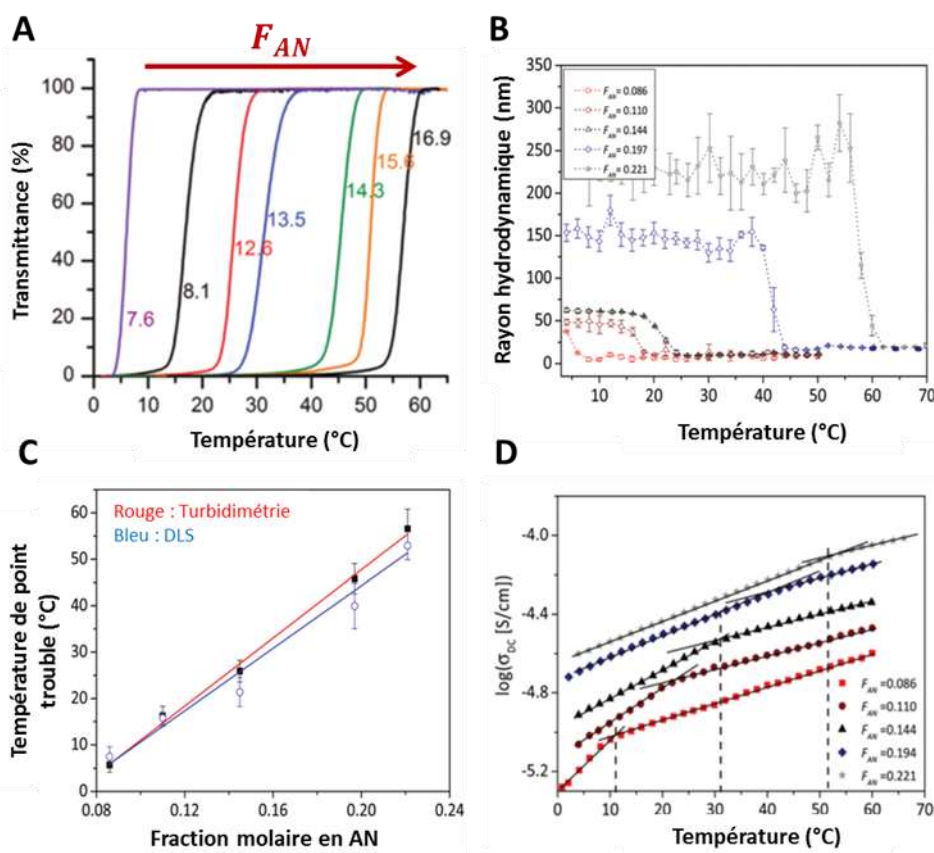


Figure 19. Variation de (A) la transmittance, (B) du diamètre hydrodynamique et du (D) logarithme de la constante diélectrique en fonction de la température et de F_{AN} . (C) Variations des températures de transition de phase en fonction de F_{AN} mesurées par DLS et par turbidimétrie. La Figure A est extraite de la publication de J. Seuring *et collab.*⁴⁵. Les Figures B à D sont extraites des publications de A. Asadujjaman^{23,29}.

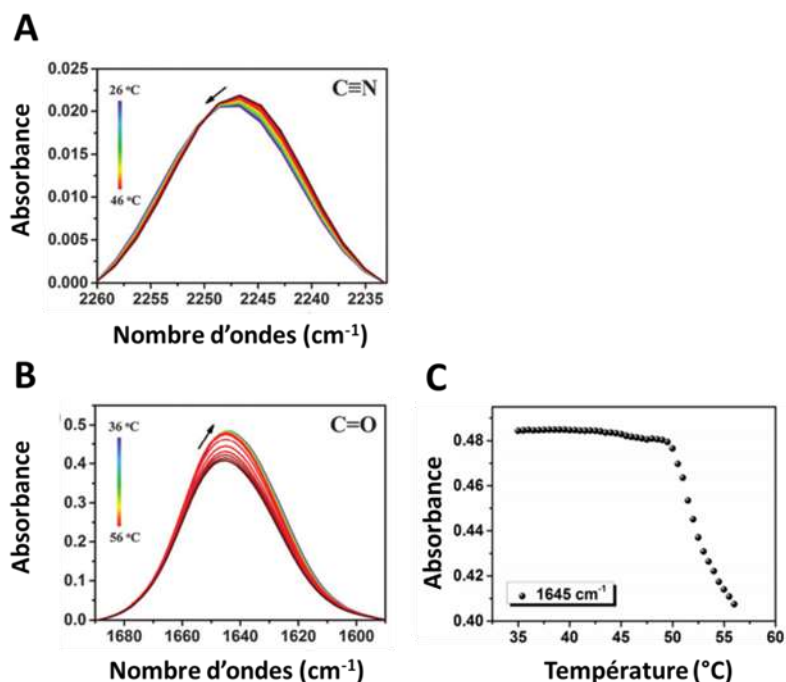


Figure 20. Évolution des bandes d'absorption mesurées par FTIR de (A) la fonction nitrile et (B) la fonction carbonyle du PAAm-co-AN lorsque la température augmente. (C) Variation de l'absorbance à 1645 cm⁻¹ de la bande carbonyle en fonction de la température. Les Figures sont extraites de la publications de L. Hou *et collab.*²⁵.

Influence de la concentration en copolymère

L'influence de la concentration en copolymère sur sa température de transition a été étudiée par diverses méthodes qui conduisent toutes au même résultat : l'augmentation de la concentration en copolymère entraîne une augmentation de la température de transition de phase (**Figure 21**)^{23,25,45}. Ce résultat est parfaitement cohérent puisqu'en augmentant la concentration, l'entropie de mélange diminue. En effet, lors de l'ajout de nouvelles chaînes de copolymère, le nombre de conformations possibles diminue. Toutefois, la nature des interactions reste identique, ne conduisant pas à une variation significative de l'enthalpie de mélange. Ainsi en considérant la condition limite de miscibilité, la température de séparation de phase augmente lorsque la concentration augmente.

$$\text{Condition limite de miscibilité : } \Delta G_{\text{mél}} = \Delta H_{\text{mél}} - T\Delta S_{\text{mél}} = 0$$

$$T = \frac{\Delta H_{mél}}{\Delta S_{mél}}$$

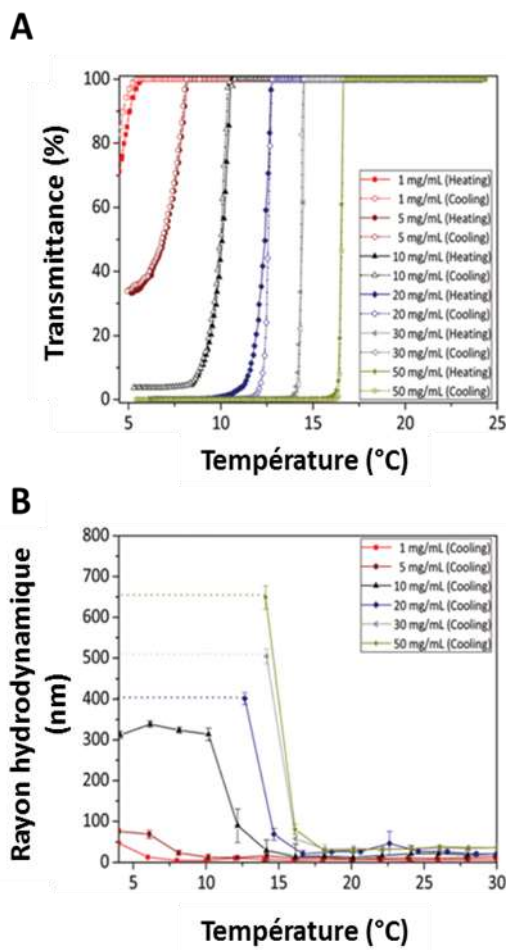


Figure 21. Variation de la transmittance (A) et du diamètre hydrodynamique (B) en fonction de la température et de la concentration en copolymère. Les Figues sont extraites de la publication de a. Asadujjaman *et collab.*²³.

Il est à noter qu'en-dessous de la température de transition de phase, une élévation de la taille des agrégats peut être observée lorsque la concentration augmente (**Figure 21B**).

Influence de la masse molaire du copolymère

A. Asadujjaman *et collab.* ont étudié l'influence de la longueur de la chaîne de copolymère sur la température de transition de phase²³. Au travers des résultats présentés à la **Figure 22**, ils ont démontré que la transition intervient à des températures plus élevées lorsque la longueur de la chaîne de copolymère augmente. Ce résultat est parfaitement cohérent et rejoint celui du paragraphe précédent relatif à l'effet de la concentration en copolymère. En augmentant la longueur des chaînes de copolymère, l'entropie de mélange diminue puisque le nombre de conformations possibles diminue. Toutefois, la nature des interactions reste identique, ne conduisant pas à une variation significative de l'enthalpie de mélange. Ainsi la température de séparation de phase augmente lorsque la longueur des chaînes de polymère augmente.

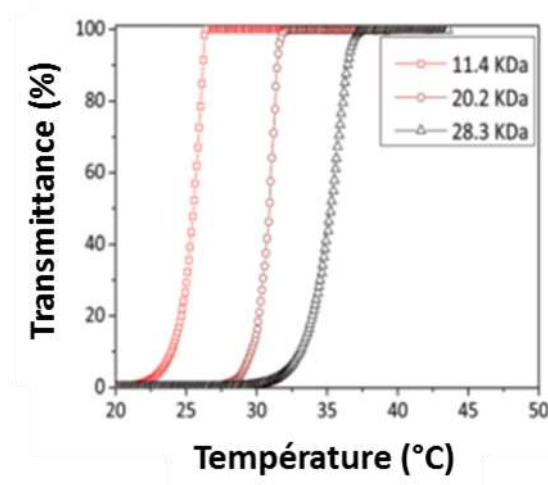


Figure 22. Variation de la transmittance avec la température lors du refroidissement de PAAm-co-AN possédant trois masses molaires différentes. La concentration en copolymère est de 5 mg/mL dans l'eau. La figure est extraite de la publication de A. Asadujjaman *et collab.*²³.

Néanmoins, ceci est valable uniquement si les compositions sont identiques (enchaînement des unités monomères et ratio AAm/AN). Autrement, la tendance observée pourrait être attribuée à cette variation de composition.

Influence de la nature du solvant

Le comportement thermosensible du PAAm-co-AN a été étudié dans diverses solutions aqueuses. La **Figure 23** extraite de l'étude de L. Hou *et collab.*, montre que le pH affecte très peu le comportement thermosensible du copolymère lorsque les mesures sont réalisées immédiatement après dispersion du copolymère dans les solutions tampons²⁵. Néanmoins, l'étude de B.A. Pineda-Contreras *et collab.*, montre que la température de transition de phase est affectée lors d'un contact prolongé du copolymère avec des solutions tampons à pH 3 et pH 9⁵¹. Après 25 jours de contact, la température de transition de phase du PAAm-co-AN diminue de quelques degrés dans la solution tampon de pH 3, tandis qu'elle disparaît totalement dans la solution tampon de pH 9. Si la perte des propriétés thermosensibles est lente et graduelle dans les solutions tampons, cette perte est rapide dans des conditions plus drastiques. En effet, lorsque les solutions tampons sont remplacées par des solutions de HCl (pH = 0) et de NaOH (pH = 14), la perte des propriétés thermosensibles s'opère après seulement quelques heures. Cette perte des propriétés thermosensibles s'explique principalement par l'hydrolyse des fonctions amides. Ces fonctions sont graduellement remplacées par des fonctions acides qui confèrent au copolymère un caractère plus hydrophile, expliquant la diminution de la température de transition. Le polymère devient donc pH-sensible.

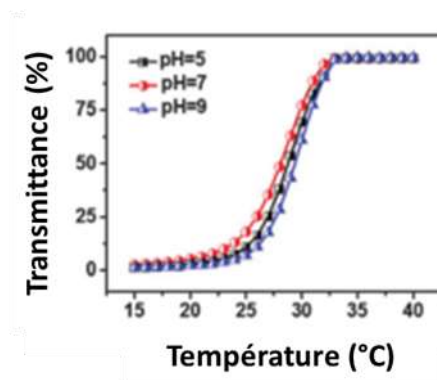


Figure 23. Influence du pH sur la transition de phase du PAAm-co-AN. La figure est extraite de la publication de L. Hou *et collab.*²⁵.

Malgré le fait que le copolymère ne possède pas de charge, sa séparation de phases est influencée par l'ajout de sels. La nature du sel affecte la température de transition de phase²³. En effet, les résultats de la **Figure 24** démontrent que l'ajout de Na₂SO₄ entraîne une augmentation de la température de transition de phase, tandis que l'ajout de NaCl et NaSCN conduit à une diminution de celle-ci. Cette variation de la température de transition de phase par ajout de sels est en accord avec les séries lyotropiques ou encore appelées les séries de Hofmeister⁵². En 1888, Frantz Hofmeister a identifié deux effets sur la solubilité des protéines lors d'ajout de différents sels. Certains sels conduisent à favoriser la solubilisation des protéines alors que d'autres tendent à favoriser leur précipitation. Dans le premier cas, on parle d'effet « salting in » et les sels responsables de cette solubilisation sont dits chosmotropiques. Dans le second cas, on parle d'effet « salting out » et les sels responsables de la précipitation sont dits chaotropiques. Ces effets s'expliquent au travers des liaisons hydrogènes. Les sels chosmotropiques ont tendances à dénaturer les liaisons hydrogènes, tandis que les sels chaotropiques ont tendances à les favoriser. Les impacts de ces sels sur la solubilité des polymères UCST et LCST seront donc opposés. La **Figure 25** classe les différents sels selon leur nature. Les ions du côté gauche de la flèche auront tendance à diminuer la solubilité des polymères. Il en résultera une diminution et une augmentation de la température de point trouble pour les polymères LCST et UCST respectivement. Concernant les ions à droite de la flèche, ils tendent à augmenter la solubilité des polymères. Cela aura pour conséquence d'entraîner une augmentation et une diminution de la température de point trouble pour les polymères LCST et UCST respectivement^{53,54}. C'est ce que A. Asadujjaman *et collab.* ont observé dans le cas du PAAm-co-AN (**Figure 24**)²³.

Il est à noter que le thiocyanate de sodium NaSCN est couramment utilisé pour mettre en évidence la nature des interactions inter- et intra-moléculaires, et particulièrement les liaisons hydrogènes. Ce sel est considéré comme un agent dénaturant des liaisons hydrogènes^{20,23,28,55–57}.

L. Hou *et collab.* ont également étudié l'influence de la substitution de l'eau par de l'eau deutérée sur le comportement thermosensible du PAAm-co-AN²⁵. La substitution isotopique du solvant, et particulièrement celle de l'eau par l'eau deutérée, est une méthode régulièrement mise en œuvre

pour étudier la nature des interactions inter- et intramoléculaires, telles que les liaisons hydrogènes. Dans leur étude, ils ont démontré, par des mesures de transmittances et de diffusion dynamique de la lumière, que la substitution de l'eau par de l'eau deutérée conduit à augmenter la température de transition de phase du PAAm-co-AN (**Figure 26**).

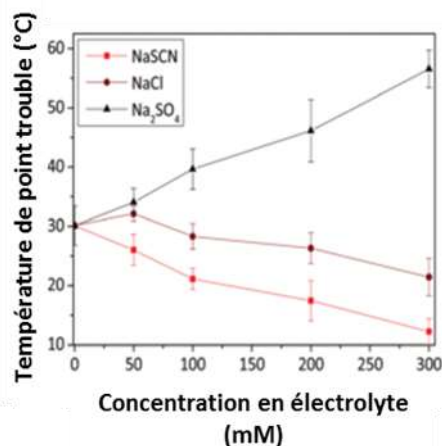


Figure 24. Influence de l'ajout de sels sur la transition de phase du PAAm-co-AN. La Figure est extraite de la publication de A. Asadujjaman *et collab.*²³.

Séries de Hofmeister

CO_3^{2-} SO_4^{2-} $S_2O_3^{2-}$ $H_2PO_4^-$ F^- Cl^- Br^- NO_3^- I^- ClO_4^- SCN^-



	Diminuent la solubilité Effet « <i>salting out</i> » Sels chaotropiques	Augmentent la solubilité Effet « <i>salting in</i> » Sels chosmotropiques
LCST	Diminution de la température de point trouble	Augmentation de la température de point trouble
UCST	Augmentation de la température de point trouble	Diminution de la température de point trouble

Figure 25. Classification des ions chosmotropiques et chaotropiques accompagnée de leurs effets sur la solubilité des polymères UCST et LCST.

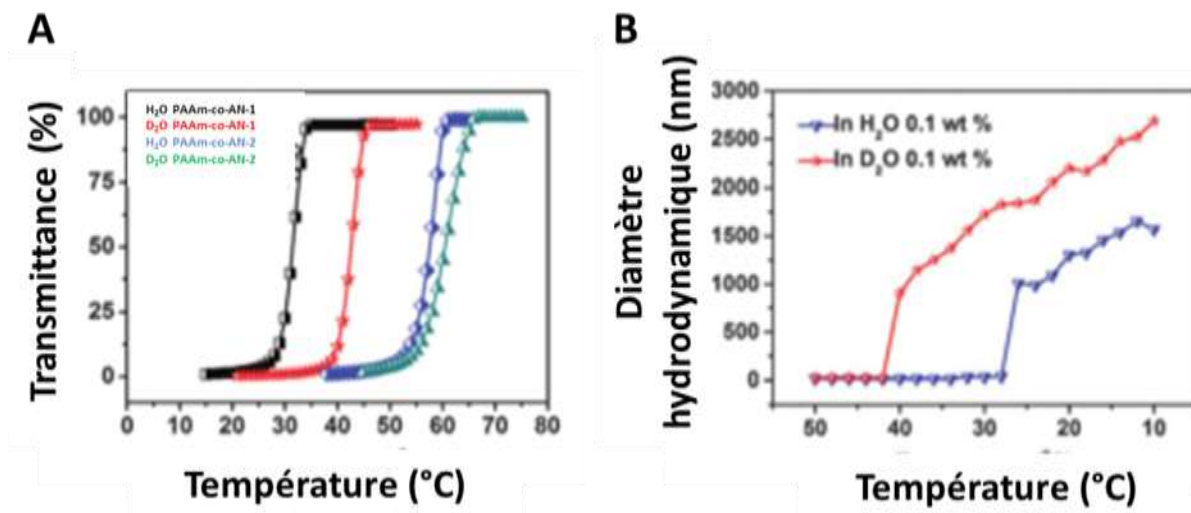


Figure 26. Influence de la substitution de l'eau par l'eau deutérée sur les variations de (A) la transmittance et (B) du diamètre des agrégats de PAAm-co-AN en fonction de la température. Les Figures sont extraites de la publication de L. Hou *et collab.*²⁵.

Autres facteurs influençant

D'autres facteurs sont susceptibles de modifier la température de transition de phase du PAAm-co-AN tels que le type de polymérisation ou la nature de l'agent de transfert de chaîne utilisé.

Présence d'une hystérèse

On parle d'hystérèse au cours de la transition de phase des polymères thermosensibles lorsque les températures de transition de phase sont différentes lors du chauffage et du refroidissement.

Dans le cas du PAAm-co-AN, cette hystérèse est d'environ 2 à 3 °C.

La compréhension des origines de l'hystérèse pour les polymères thermosensibles ont fait l'objet de nombreuses études notamment avec le PNIPAAm⁵⁸. L'hystérèse observée pour le PNIPAAm a été étudiée par différentes méthodes telles que la diffusion dynamique et statique de la lumière^{22,59}, par microcalorimétrie²¹. Toutes ces études tendent vers les mêmes conclusions, à savoir que l'hystérèse serait liée à la formation d'interactions intrachâînes (liaisons hydrogènes) lorsque le polymère se trouve dans son état effondré.

1.5.4. Utilisation du PAAm-co-AN pour démontrer diverses applications

Gels et hydrogels

Les hydrogels sont des matrices tridimensionnelles capables d'absorber une très grande quantité d'eau par rapport à leur masse sèche. La réticulation des hydrogels peut être de deux natures :

- chimique par l'intermédiaire de liaisons covalentes. Ce type de réticulation conduit généralement à l'observation de transition de volume lorsque des polymères thermosensibles sont mis en jeu. On observera une transition de volume négative pour les polymères LCST et une transition de volume positive pour les polymères UCST.
- physique par l'intermédiaire d'interactions électrostatiques, de liaisons hydrogènes, d'enchevêtrement des chaînes de polymère. Ce type de réticulation conduit généralement à l'observation de transition de type sol-gel.

Il est à noter que plus de détails concernant les hydrogels sont présentés dans l'introduction spécifique du **Chapitre 5** de ce manuscrit.

La plupart des études relatives aux hydrogels thermosensibles utilisent des polymères possédant une thermosensibilité négative (LCST). Parmi les quelques références portant sur des hydrogels UCST, seules trois utilisent le PAAm-co-AN^{56,60,61}.

F. Liu *et collab.* ont reporté en 2015, la synthèse de films et fibres démontrant une transition de volume positive par augmentation de la température⁵⁶. Ces films et fibres ont été réticulés suite à la polymérisation de AAm, AN et d'un troisième monomère capable de se dimériser sous exposition à la lumière UV (254 nm), le 4-acryloyloxybenzophénone. Ils ont démontré que le taux de gonflement des hydrogels augmente avec la température (**Figure 27A**) et que ce comportement est réversible après plusieurs cycles successifs de chauffage-refroidissements (**Figure 27B**). Ils ont également réalisé des bicouches composées d'une couche de poly(méthyl méthacrylate) (PMMA) ne possédant pas de comportement thermosensible et d'une seconde couche du copolymère thermosensible. Lorsque la bicouche est plongée dans de l'eau à une température supérieure à la température de transition de volume, une déformation anisotrope est observée puisque le taux de

gonflement de la couche composé du polymère thermosensible est beaucoup plus important que celui de la couche de PMMA (**Figure 27C**).

W. Fu et H. Zhang ont respectivement étudié le comportement thermosensible des copolymères triblocs à base de PAAm-co-AN^{60,61}. Pour une concentration supérieure à la concentration de gélification, les copolymères sont capables de s'auto-assembler et de former un gel à basse température. Lorsque la température augmente au-dessus de la température de transition de phase, nous assistons à la transition gel-sol tel que le montre la **Figure 28A** extraite de l'étude de W. Fu et *collab.*⁶¹. Il est à noter que H. Zhang *et collab.* ont étudié cette transition par effet photothermique en mélangeant le copolymère avec des nano-bâtonnets d'or (**Figure 28B**)⁶⁰. Dans cette dernière étude, ils ont suivi la libération de l'albumine marquée avec la fluorescéine en fonction du temps d'exposition à une source proche-infrarouge. Alors qu'en absence de radiation proche-infrarouge, la libération est nulle, elle devient significative après quelques minutes d'exposition au laser. Il est à noter que lorsque le temps d'exposition au laser augmente, la ligne de base du spectre d'émission augmente fortement. Cette augmentation n'est pas seulement le résultat de la libération du fluorochrome, mais également liée à la diffusion des nano-bâtonnets d'or libérés lors de la transition gel-sol.

Micelles et auto-assemblages

Le **Tableau 2** reporte les principales études relatives à l'auto-assemblage de copolymères à blocs à base de PAAm-co-AN. La plupart de ces études tentent de démontrer l'efficacité de ces nanoparticules auto-assemblées pour la libération contrôlée par la température. Le principe est basé sur le fait qu'en-dessous de la température de transition de phase, le bloc UCST se trouve dans un état déshydraté et hydrophobe, induisant l'auto-assemblage en solution aqueuse. Ces auto-assemblages sont alors capables de servir de réservoir pour des composés hydrophobes, tels que des molécules thérapeutiques.

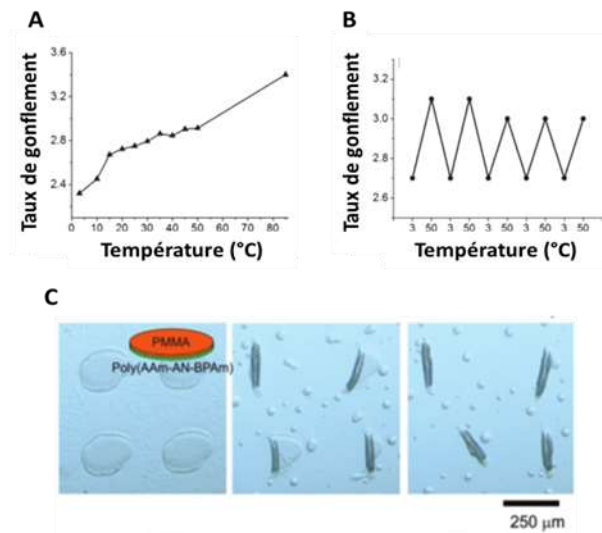


Figure 27. (A) Évolution du taux de gonflement des hydrogels en fonction de la température. (B) Réversibilité du comportement thermosensibles. (C) Aspect des hydrogels bicouches à base de PAAm-co-AN. Les figures sont extraites de la publication de F. Liu *et collab.*⁶².

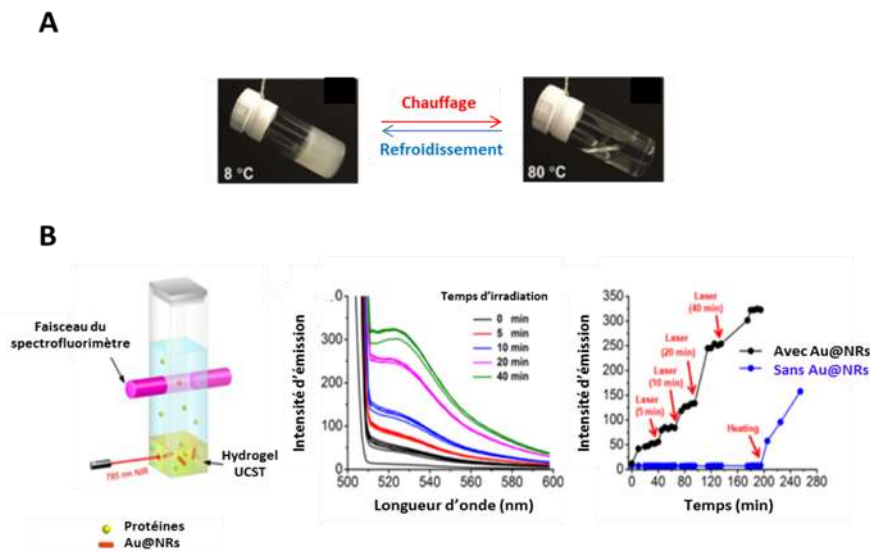


Figure 28. (A) Transition gel-sol d'hydrogels thermosensibles à base de PAAm-co-AN. La figure est extraite de la publication de W. Fu *et collab.*⁶¹ (B) Contrôle de la cinétique de libération de fluorescéine par des hydrogels thermosensibles dont la transition de phase gel-sol est induite par la lumière proche-infrarouge. La figures est extraite de la publication de H. Zhang *et collab.*⁶⁰.

Lorsque la température augmente au-dessus de la température de transition de phase du bloc de PAAm-co-AN, celui-ci s'hydrate et devient hydrophile. Le copolymère à bloc perd ainsi ses propriétés amphiphiles, conduisant à la dissociation des nanoparticules. Les molécules piégées peuvent alors être libérées.

Parmi les différentes études reportant un comportement UCST, il est intéressant d'observer le comportement des particules avant leur dissociation, notamment en étudiant la variation de leur taille. Deux tendances sont généralement observées. Pour la première, avant la température de transition de phase, la taille des agrégats diminue lorsque la température augmente. Ceci s'explique par une diminution de l'état d'agrégation (**Figure 29A**)⁶³⁻⁶⁷. Dans le second cas, la taille des auto-assemblages ne varient pas avant la température de transition de phase (**Figure 29B**)^{30,62,68-71}. En revanche, dans les deux situations, lorsque la température de transition de phase est atteinte et dépassée, les auto-assemblages se dissocient sous la forme unimère (chaînes de polymère isolées). Cette différence dans les tendances observées pourrait s'expliquer par la nature du second bloc hydrophile, ou encore par la nature des bouts de chaînes. Ces effets seront étudiés lors de ces travaux de doctorat.

Fonctionnalisation de surfaces

M. Hei *et collab.* ont étudié le comportement thermosensible de nanoparticules de silice mésoporeuses fonctionnalisées avec du PAAm-co-AN afin de démontrer l'efficacité de ces nano-objets pour la libération contrôlée de médicaments (**Figure 30**)⁷². Dans cette étude, des essais *in vitro* ont été menés afin d'étudier la viabilité cellulaire au contact de ces nanoparticules.

Tableau 2. Quelques études extraites de la littérature mettant en jeu le PAAm-co-AN pour la synthèse d'auto-assemblages thermosensibles.

Quelques détails de l'étude	Application visée
<p>Synthèse de divers copolymères à blocs à base de PAAm-co-AN capables de s'auto-assembler sous forme de micelles dans PBS :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAAm-co-AN-b-PS. • PAAm-co-AN-b-PDMA. • PAAm-co-AN-b-PNIPAAm. 	Libération contrôlée de médicaments ³⁰
<p>Synthèse de (PAAm-co-AN)-b-(PEG). Encapsulation du colorant IR780 démontrant des propriétés photothermiques. Propriétés photothermiques. Étude <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>.</p>	Libération photo-contrôlée de médicaments et traitement hyperthermique ⁷³
<p>Synthèse de (PAAm-co-AN)-g-(PEG). Encapsulation et libération contrôlée de DOX. Étude <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>.</p>	Libération contrôlée de médicaments ⁶⁴
<p>Synthèse de (PAAm-co-AN)-b-(PEG-DOTA). Encapsulation de Gd³⁺ pour l'imagerie par résonnance magnétique nucléaire. Encapsulation et libération contrôlée de DOX. Étude <i>in vitro</i>.</p>	Nanoparticules théranostiques ⁷⁴
<p>Synthèse de (PEG)-b-(PAAm-co-AN)-b-(PDEAEMA). Nano-assemblages CO₂ et thermosensibles.</p>	Biomédicales ⁶⁸
<p>Synthèse de (PAAm-co-AN-co-4VP)-b-(PDMA)-b-(PAAm-co-AN-co-4VP). Micelles ultrasensibles au pH et à la température.</p>	Pas d'application démontrée ⁴⁴
<p>Synthèse de (PAAm-co-AN)-b-(PEG). Double thermosensibilité LCST-UCST.</p>	Pas d'application démontrée ³²
<p>Synthèse de (PAAm-co-AN)-b-(PEG) Encapsulation de nanoparticules de Fe₃O₄ démontrant un effet photothermique sous irradiation NIR. Encapsulation et libération photocontrôlée de DOX. Étude <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>.</p>	Libération photo-contrôlée de médicaments et traitement hyperthermique ⁷⁵

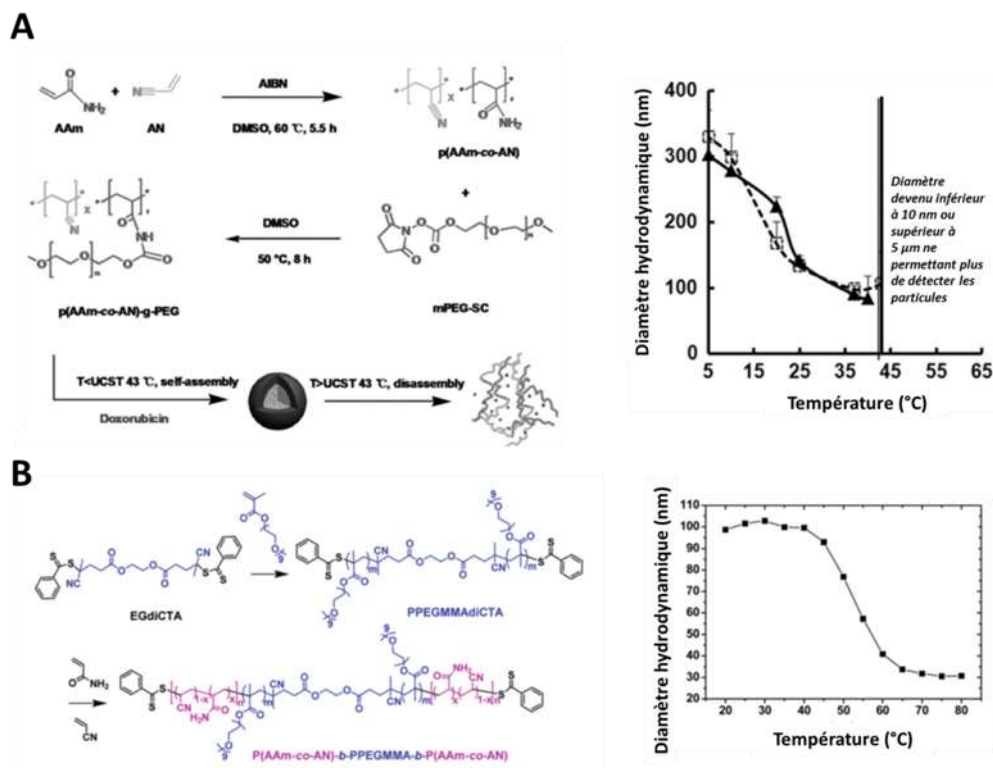


Figure 29. (A) et (B) Deux principales tendances observées pour la variation de la taille des auto-assemblages avant leur température de transition de phase. Les figures sont extraites des publications de (A) W. Li *et collab.*⁶⁴ et (B) W. Fu *et collab.*⁷⁶.

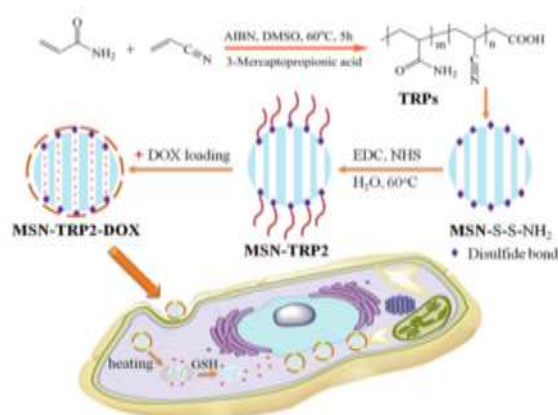


Figure 30. Fonctionnalisation de nanoparticules de silice mésoporeuses par l'intermédiaire de PAA-co-AN pour la libération contrôlée de doxorubicine. La figure est extraite de la publication de M. Hei *et collab.*⁷².

CHAPITRE 2. Matériels et Méthodes

Les quatre projets réalisés lors de ces travaux de doctorat ont requis des méthodes de synthèse et de caractérisations spécifiques. Ainsi la section « Méthodes » sera traitée en 4 parties distinctes, correspondant chacune d'une d'elles à un projet.

2.1. Matériels

2.1.1. Liste des monomères

L'acrylamide (AAm), l'acrylonitrile (AN), le N,N-diméthylacrylamide (DMA), le 3-(triméthoxysilyl)propyl méthacrylate (MPS) et le méthylène-bis-acrylamide (MBA) ont été achetés auprès de la société Sigma-Aldrich.

Le complexe de nickel $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_4$ a été fourni, dans le cadre d'une collaboration, par le laboratoire français dirigé par Franck Camerel.

Le 7-acryloyloxy-4-méthylcoumarine (AOMC) a été synthétisé suivant le protocole rapporté par Patel *et collab.*⁷⁷. Sa synthèse est décrite à la section 2.3. de ce chapitre.

AAm a été purifié par recristallisation dans le chloroforme. AN a été purifiée sur colonne d'alumine. DMA a été purifié par distillation sous pression réduite. Les autres produits ont été utilisés directement sans purification préalable.

2.1.2. Liste des solvants

Le diméthylsulfoxyde (DMSO), l'acétonitrile, le diéther, le méthanol (MeOH), l'acide chlorhydrique (HCl), le chloroforme, l'acétone et l'ammoniac (NH_4OH) ont été achetés auprès de la société Fisher. L'éthanol (EtOH) a été acheté auprès de Greenfield Global Les Alcols de Commerce Inc.. Le toluène a été acheté auprès de la compagnie ACP Chemicals Inc.. L'eau deutérée (D_2O) et le DMSO deutéré ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) ont été achetés auprès de la société Cambridge Isotope Laboratories Incorporation.

2.1.3. Liste des autres composés chimiques

Projets n°1 et 2 : le Nile Red (NR), l'azobisisobutyronitrile (AIBN) et le thiocyanate de sodium (NaSCN) ont été achetés auprès de la société Sigma-Aldrich.

La synthèse du 7-acryloyloxy-4-méthylcoumarine (AOMC) a requis du 7-hydroxy-4-méthylcoumarine (HOMC) et du chlorure d'acryloyle. Ces deux produits ont été fournis par la société Sigma-Aldrich.

Le S,S'-bis(α,α' -diméthyl- α'' -acetic acid)-trithiocarbonate (BTC) a été synthétisé selon le protocole par J. T. Lai *et collab.*, décrit à la section 2.3. de ce chapitre⁷⁸. Cette synthèse a requis les produits suivants : le disulfure de carbone (CS₂) et le tétrapropylammonium hydrogen disulfate achetés auprès de la société Sigma-Aldrich.

Projet n°3 : le persulfate d'ammonium (APS) et le N, N, N', N'-tétraméthyléthylènediamine (TEMED) ont été achetés auprès de la société Sigma-Aldrich sans purification préalable.

Projet n°4 : l'acide chloraurique (HAuCl₄), le citrate de sodium, le poly(vinylpyrrolidone) 10 000 g.mol⁻¹ (PVP), l'orthosilicate de tétraéthyle (TEOS), l'azobisisobutyronitrile (AIBN), le 4-nitrophénol (4-NP) et le tétrahydruoborate de sodium (NaBH₄) ont été achetés auprès de la société Sigma-Aldrich.

L'hydroxyde de sodium (NaOH) a été acheté auprès de la société Fisher.

2.2. Méthodes - Projet n°1 : Auto-assemblages de micelles UCST

L'obtention de nanoparticules réticulées peut s'établir selon diverses méthodes; *in situ* lors de la polymérisation en utilisant un agent réticulant ou en post-polymérisation. Dans cette étude, le choix s'est orienté vers la synthèse de nanoparticules réticulées en post-polymérisation grâce à la dimérisation de la coumarine lorsque cette dernière est exposée à la lumière ultra-violette (UV). Pour cela, nous avons synthétisé plusieurs copolymères triblocs de type ABA. Les blocs A externes sont composés de diméthylacrylamide (DMA) et d'un monomère dérivé de la coumarine (AOMC). Le caractère hydrophile du DMA permettra une stabilité colloïdale en solution aqueuse, tandis que le monomère dérivé de la

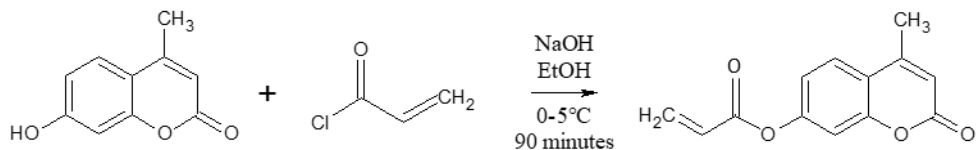
coumarine sera utilisé pour la réticulation induite par la lumière UV. Le bloc central B est composé de PAAm-co-AN qui possède un caractère hydrophobe en-dessous de sa température de transition de phase. Cette nature hydrophobe induira l'auto-assemblage des chaînes de polymères sous forme de micelles.

Plusieurs copolymères ont été synthétisés avec différentes compositions afin d'étudier les propriétés thermosensibles des auto-assemblages obtenus. Ces copolymères ont été synthétisés par polymérisation RAFT (« *Reversible Addition-Fragmentation chain-Transfert polymerization* ») en utilisant le BTC comme agent de transfert de chaîne. C'est grâce à la symétrie de la molécule de BTC qu'il est possible d'obtenir la configuration ABA du copolymère tribloc. Cette synthèse s'opère en deux étapes. La première consiste à synthétiser le PDMA-co-AOMC, puis la polymérisation du bloc de PAAm-co-AN est relancée à partir du centre du copolymère précédemment obtenu. La **Figure 31** illustre ces deux étapes de synthèse.

2.2.1. Synthèse du monomère dérivé de la coumarine

La synthèse du monomère dérivé de la coumarine, le 7-acryloyloxy-4-méthylcoumarine (AOMC) a été synthétisé suivant le protocole décrit par M. G. Patel *et collab.*⁷⁷.

La synthèse s'effectue en une étape suivant la réaction globale décrite ci-dessous :



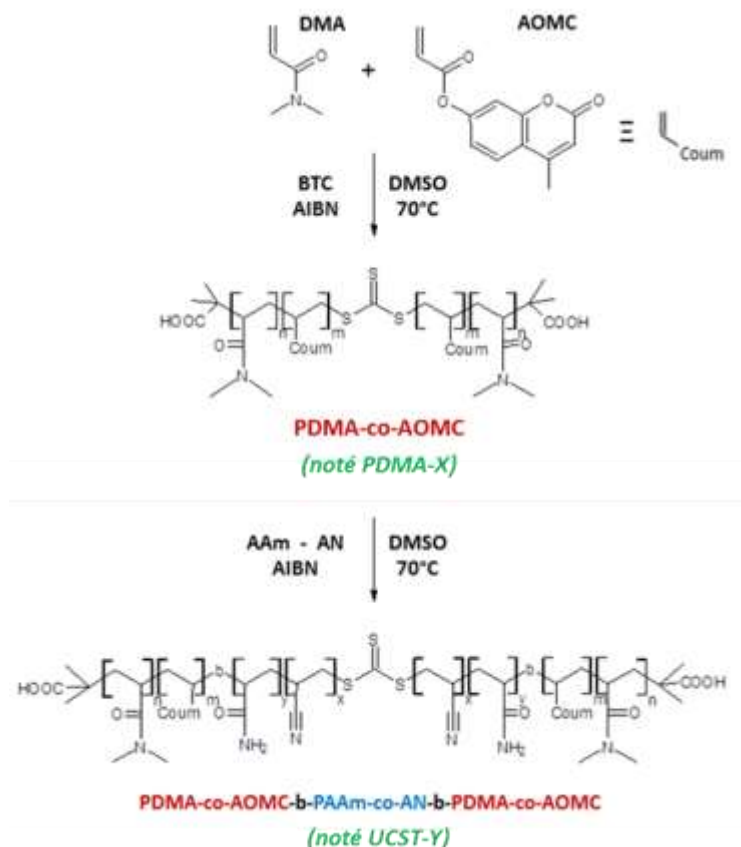


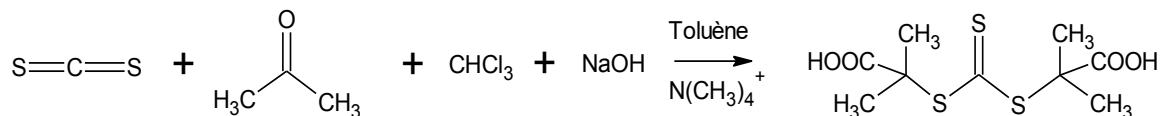
Figure 31. Schéma de synthèse en deux étapes des copolymères triblocs.

Protocole expérimental

Dans un ballon d'un litre, 0,1 mol de HOMC, 0,1 mol de NaOH et 550 mL EtOH sont introduits. Le mélange est placé sous agitation magnétique et chauffé 30 minutes à 60°C afin de dissoudre le HOMC. On laisse ensuite refroidir le mélange à température ambiante. Une fois refroidi, le ballon est placé dans un bain de glace et 0,11 mol de chlorure d'acryloyle sont ajoutées goutte à goutte. Après 90 minutes de réaction sous agitation magnétique, le produit est précipité par l'ajout d'eau glacée dans le mélange. Le solide blanc obtenu est ensuite filtré et lavé abondamment avec de l'eau glacée. Le solide est ensuite séché sous vide à 40°C. L'AOMC est finalement purifié par recristallisation dans le méthanol. Le spectre ^1H -RMN, enregistré dans le chloroforme deutéré, est accessible en **Annexe à la Figure 120**.

2.2.2. Synthèse de l'agent de transfert de chaîne

Le S,S'-bis(α,α' -diméthyl- α'' -acetic acid)-trithiocarbonate (BTC) est un agent RAFT dont la synthèse a été décrite pour la première fois par J. T. Lai *et collab.*⁷⁸. Cet agent de transfert de chaîne est couramment utilisé, notamment pour la synthèse de copolymères à blocs possédant une structure de type ABA. La réaction se déroule en une étape suivant la réaction simplifiée ci-dessous :



Protocole expérimental

Dans un ballon à fond rond, 2,74 g de CS₂, 10,75 g de chloroforme, 5,23 g d'acétone et 241 mg de disulfate d'hydrogène de tétrapropylammonium sont dissous dans 12 mL de toluène sous argon. Une fois dissout, 20,16 g de NaOH à 50 %wt dans l'eau sont ajoutés goutte à goutte. La réaction étant très exothermique, elle est contrôlée en plaçant le ballon dans un bain d'eau glacée. Suite à l'ajout de NaOH à 50%wt, la solution est laissée sous agitation magnétique une nuit à température ambiante. La solution qui, au départ, est incolore devient progressivement orange-brun. Après une nuit d'agitation magnétique, 90 mL d'eau distillée sont ajoutés pour dissoudre le solide formé (NaCl et Na₂CO₃ produits de la réaction). Puis la phase aqueuse est extraite et neutralisée par 12 mL de HCl concentré. Un précipité brun se forme. Il est alors filtré, lavé avec de l'eau distillée puis séché sous vide à température ambiante. Le produit formé est ensuite purifié par un lavage dans un mélange toluène/acétone (4 : 1) puis à nouveau filtré et séché sous vide. Le produit final est de couleur jaune. Le spectre ¹H-RMN, enregistré dans le chloroforme deutéré, est accessible en **Annexe** à la **Figure 121**.

2.2.3. Synthèse des copolymères triblocs

Les copolymères ont été synthétisés selon les 2 étapes décrites à la **Figure 31**. Lors de la première étape, le bloc de PDMA-co-AOMC est synthétisé. Pour des raisons pratiques, ce bloc sera noté par la suite PDMA-X où X correspond aux conditions expérimentales décrites dans le **Tableau 3**.

Lors de la seconde étape, la polymérisation est ré-initiée afin de synthétiser le bloc thermosensible de PAAm-co-AN. Ce bloc va croître au milieu du copolymère de sorte à obtenir un polymère de type ABA. Pour des raisons pratiques, le copolymère tribloc final sera noté UCST-Y où Y correspond aux conditions expérimentales décrites dans le **Tableau 3**.

Synthèse des blocs de PDMA-X

Trois copolymères PDMA-X ont été synthétisés en faisant varier les ratios molaires entre le DMA et l'AOMC. Les conditions de synthèse sont reportées dans le **Tableau 3**. Voici un exemple de synthèse du bloc PDMA avec la condition PDMA-1 du **Tableau 3**. Dans un ballon de 25 mL, 2 g de DMA, 232 mg d'AOMC, 13,2 mg d'AIBN et 114 mg de BTC sont dissous dans 10 mL de DMSO. Suite à trois cycles de « *freeze-pump-thaw* », le mélange est placé dans un bain thermostaté à 70°C pendant 12 heures. Suite à la polymérisation, le polymère est précipité dans un mélange éther-acétone. Le polymère est récupéré par centrifugation, repris dans un minimum d'eau et dialysé pendant 5 jours contre de l'eau. La membrane de dialyse possède un seuil de coupure de 3500 Da. Finalement le polymère est lyophilisé.

Synthèse du bloc UCST

Quatre copolymères triblocs UCST-Y ont été synthétisés à partir des différents blocs PDMA-Y. Les conditions de synthèse de ces copolymères UCST-Y sont données dans le **Tableau 3**. Voici un exemple de synthèse du bloc de PAAm-co-AN afin d'obtenir le copolymère tribloc UCST-3 du **Tableau 3**. Dans un ballon de 25 mL, 100 mg de PDMA-2, 1,427 g d'AAm, 355 mg d'AN et 8,80 mg d'AIBN sont dissous dans 15 mL de DMSO. Suite à trois cycles de « *freeze-pump-thaw* », le mélange est placé dans un bain thermostaté à 70°C pendant 8 heures. Suite à la polymérisation, le polymère est précipité dans l'acétone. Le polymère est récupéré par centrifugation, repris dans un minimum d'eau et dialysé contre de l'eau pendant 5 jours. Finalement le polymère est lyophilisé.

2.2.4. Préparation des micelles

Micelles blanches

Les micelles ne contenant aucun marqueur fluorescent ou autre molécule d'intérêt, dites micelles « blanches », ont été préparées par simple dispersion du copolymère dans l'eau à la concentration souhaitée. La dispersion du copolymère est aidée en plaçant l'échantillon quelques minutes dans un bain à ultrasons.

Micelles chargées en Nile Red

Des micelles contenant du Nile Red ont été préparées en utilisant la procédure suivante : 100 µL d'une solution de Nile Red (à 1 mg/mL dans l'acétone) sont déposés au fond d'un flacon en verre. Suite à l'évaporation complète de l'acétone, la solution de micelles préparée, comme décrits ci-dessus, est ajoutée dans le flacon contenant le Nile Red. La solution est maintenue sous agitation magnétique à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 24 heures. Enfin, la solution est filtrée en utilisant un filtre en nylon de porosité 0,45 µm.

2.2.5. Essais de réticulation et dissociation sous irradiation ultra-violette

Les copolymères ont été dispersés dans de l'eau pure à différentes concentrations comprises entre 0,01 et 1 wt%. 3 mL de suspension sont transférés dans une cuve en quartz et exposés face à la lampe UV (OmniCure Series 1000 - LUMEN DYNAMICS) pendant différentes durées. Un filtre monochromatique (Engineered Fiber Optic Systems - Mississauga, Canada) a été placé afin de laisser passer uniquement la longueur d'onde de 365 nm. Concernant la dissociation des dimères, l'échantillon préalablement réticulé, a été exposé devant une lampe UV émettant à 254 nm (UVS-28 EL Series UV Lamp - Cambridge, UK).

2.2.6. Caractérisations

La composition et la structure des copolymères ont été étudiées par analyses ¹H-RMN et FTIR. Les spectres ¹H-RMN ont été enregistrés par le spectromètre Bruker BioSpin AG Ultrashield 300 MHz. Pour réaliser ces mesures, le copolymère a été dissous dans du d6-DMSO. Les spectres infrarouges ont été enregistrés en utilisant le spectromètre ABB

Bomem MB Series en mode ATR. Les spectres ont été enregistrés entre 700 et 4000 cm^{-1} avec une résolution de 4 cm^{-1} .

La masse molaire moyenne des copolymères a été mesurée par chromatographie d'exclusion stérique en utilisant le dispositif Tosoh EcoSEC équipé de 3 colonnes TSK-GEL Super AWM-H. Le DMSO a été utilisé comme éluant avec un flux de 0,3 mL/min à 45°C. Le copolymère a été dissous dans du DMSO à une concentration de 5 mg/mL. Le volume d'injection était de 10 μL et le poly(méthylméthacrylate) a été utilisé pour la calibration.

Les spectres d'absorbance et les mesures de transmittance en fonction de la température ont été enregistrés sur le spectrophotomètre Agilent Cary Series UV-Vis-NIR. Pour les mesures de transmittance en fonction de la température, celles-ci ont été mesurées à 400 nm tous les 5°C. La vitesse de chauffage et de refroidissement était de 0,5°C/min.

Les spectres de fluorescence du Nile Red ont été enregistrés en utilisant le spectrofluorimètre Varian Cary Eclipse. La longueur d'onde d'excitation était 560 nm et la plage de longueurs d'ondes d'émission enregistrées était 570-800 nm. Les fentes d'excitation et d'émission étaient respectivement 20 et 10 nm. Il est à noter qu'un filtre « *long-pass* » a été placé devant le détecteur afin de s'affranchir de la diffusion des particules. La température des échantillons a été contrôlée par une cellule Varian Peltier.

Les tailles et les indices de polydispersité des particules ont été mesurés par diffusion dynamique de la lumière en utilisant l'appareil Malvern Nano ZS. La longueur d'onde du faisceau incident est de 633 nm et l'angle de détection est de 173°. Le diamètre, l'intensité diffusée et l'indice de polydispersité ont été mesurés tous les 5°C. La température de l'échantillon est stabilisée pendant 5 minutes avant chaque mesure. Les diamètres reportés dans ce manuscrit sont extraits des distributions de taille en nombre.

Le potentiel zéta des particules a été mesuré en fonction de la température en utilisant l'appareil Malvern Nano ZS. La longueur d'onde du faisceau incident est de 633 nm et

l'angle de détection est de 13°. Le potentiel zéta est mesuré tous les 5°C après une stabilisation de la température de l'échantillon pendant 5 minutes avant chaque mesure.

Les mesures de viscosité ont été réalisées dans l'eau et dans les solutions de copolymère à la concentration de 1 mg/mL. Ces mesures ont été menées à l'aide d'un viscosimètre Ubbelohde en faisant varier la température tous les 5°C. La température a été stabilisée pendant 15 minutes avant chaque mesure. La viscosité spécifique $\eta_{spé}$ est calculée à partir de la relation suivante :

$$\eta_{spé} = \frac{t-t_0}{t_0} \text{ (sans unité)} \quad [24]$$

avec t et t_0 les temps d'écoulement de la solution de copolymère et de l'eau pure respectivement.

La morphologie des particules a été observée par microscopie électronique à transmission en utilisant l'appareil Hitachi H-7500 opérant à 80 kV. L'échantillon a été préparé par dépôt d'une goutte de solution sur une grille de cuivre couverte d'un film de carbone. L'excès de solvant est immédiatement éliminé à l'aide d'un papier absorbant.

Les courbes de diffraction des rayons-X aux petits angles (SAXS) ont été collectées en utilisant l'appareil Bruker AXS, équipé avec une anode de cuivre Microfocus opérant à 45 kV/0,65 mA, d'optiques Montals et d'un détecteur Vantec 2000 2D placé à 1070 mm de distance de l'échantillon. La calibration a été réalisée avec un standard de bécénate d'argent. Les intensités diffractées ont été intégrées de 0,1 à 3,0 degrés. Le temps de collecte fût de 2500 secondes/scan. Pour les mesures, l'échantillon a été dispersé dans l'eau pure à 20, 40 et 60°C. Des mesures de l'eau pure seule aux mêmes températures ont servis de « blancs ». Afin de déterminer la taille moyenne des particules, ainsi que leur morphologie, les intensités diffractées ont été traitées avec le programme Primus GNOM 3,0 provenant du logiciel ATSAS 2,3, en utilisant la fonction de distribution de paires d'électrons. Ces mesures ont été réalisées par Daniel Fortin, professionnel de recherche au département de chimie de l'Université de Sherbrooke.

Tableau 3. Conditions de synthèse des copolymères triblocs.

Échantillons	Bloc PDMA utilisé	mol% AOMC du bloc PDMA	Ratio molaire AAm/AN du bloc UCST	Quantité [AAm+AN] (10^{-2} mol)	M_n (g.mol $^{-1}$)	M_p/M_n
PDMA-1	-	5,0	-	-	4 400	1,55
PDMA-2	-	10,0	-	-	4 500	1,63
PDMA-3	-	0,0	-	-	3 500	1,40
UCST-1	PDMA-1	0,003	30,0	2,7	48 700	1,98
UCST-2	PDMA-1	0,003	25,0	2,7	52 100	2,06
UCST-3	PDMA-2	0,005	25,0	2,7	57 200	1,80
UCST-4	PDMA-3	0,000	25,0	2,7	50 200	1,71

2.3. Méthodes - Projet n°2 : Nanogels UCST

Parmi les méthodes de réticulation des micelles en post-polymérisation, l'encapsulation de monomères hydrophobes au cœur des micelles, suivi d'une polymérisation, est souvent reportée dans la littérature. Pour cette étude, nous avons utilisé les copolymères UCST-Y synthétisés dans le projet n°1. Toutefois, la réticulation des chaînes de copolymère s'est déroulée en ré-amorçant la polymérisation RAFT. Du fait de la symétrie de l'agent de transfert de chaîne, la polymérisation peut être relancée à partir du centre du copolymère tribloc. Ainsi, le copolymère a été dissous dans le DMSO (bon solvant) et la polymérisation a été redémarrée en présence des deux agents de réticulation MBA et $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_4$.

Dans cette étude, deux échantillons de nanogels ont été obtenus en faisant varier la quantité du complexe de nickel, possédant des propriétés photothermiques. La synthèse de ces nanogels constitue l'étape 3 de la **Figure 32**.

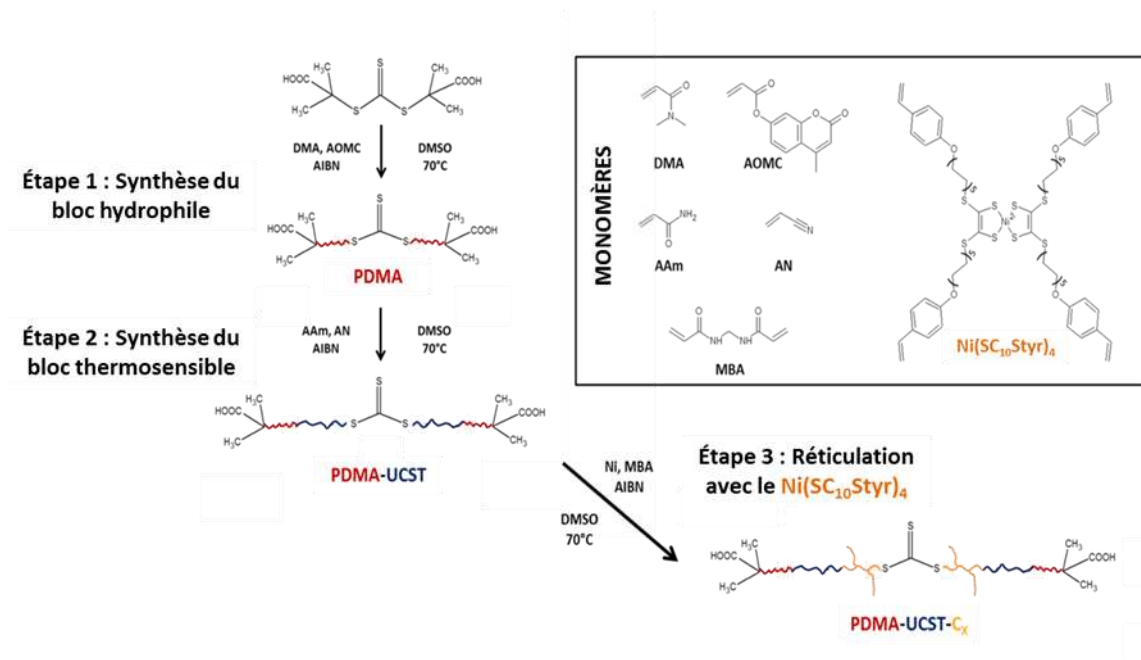


Figure 32. Schéma de synthèse des nanogels réticulés par l'intermédiaire du complexe de nickel-bis-(dithiolène) $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_4$.

2.3.1. Réticulation des copolymères

À partir du copolymère PDMA-UCST dont la synthèse a été décrite précédemment (projet n°1), la réticulation s'est déroulée par le ré-amorçage de la polymérisation en présence des deux agents de réticulation MBA et $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_4$. Deux conditions de synthèse ont été testées en faisant varier le ratio molaire entre MBA et $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_4$. Celles-ci sont reportées dans le **Tableau 4**. Dans un ballon de 100 mL, 200 mg de PDMA-UCST sont dissous dans 60 mL de DMSO. Après totale dissolution, 74 μmol d'agent de réticulation [$\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_4$ + MBA] et 85 μmol d'AIBN sont ajoutés. Suite à 3 cycles de « *freeze-pump-thaw* », le ballon est placé dans un bain thermostaté à 70°C pendant 24 heures sous agitation magnétique. Après la polymérisation, les nanogels en suspension sont purifiés par dialyse contre de l'eau. La fraction de $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_4$ n'ayant pas réagi ou n'ayant pas été encapsulée a été éliminée par filtration (0,45 μm en nylon). L'échantillon est finalement lyophilisé.

2.3.2. Caractérisations

- Structure et morphologie des nanogels

Les masses molaires de PDMA et PDMA-UCST ont été déterminées par chromatographie d'exclusion stérique à 45°C en utilisant l'appareil Tosoh EcoSEC équipé de trois colonnes TSK-GEL Super AWH-H. Le DMSO a été utilisé comme éluant (0,3 mL/min). La concentration en copolymère était de 5 mg/mL et le volume d'injection était de 10 μL . Le Poly(méthylmethacrylate) a été utilisé pour la calibration.

Les spectres UV-visible des suspensions de nanogels, dispersés dans l'eau et l'eau deutérée à 0,1 wt%, ont été enregistrés en utilisant l'appareil Agilent Cary Series UV-VIS-NIR.

La morphologie des nanoparticules a été observée par microscopie électronique à transmission en utilisant l'appareil Hitachi H-7500 opérant à 80 kV. Les grilles ont été préparées par dépôt d'une goutte de suspension. L'excès de solvant a été retiré immédiatement par du papier absorbant.

La concentration en nickel $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_4$ a été quantifiée par analyse élémentaire en utilisant l'appareil Perkin Elmer ELAN DRC II ICP-MS équipé avec un échantillonneur automatique AS-93. Pour ces mesures, la matrice organique des échantillons a été digérée en utilisant le digesteur à micro-ondes MarsXpress (CEM, Buckingham, UK). Quelques milligrammes d'échantillon lyophilisé ont été introduits dans un tube en Teflon[®] qui contient 10 mL d'acide nitrique concentrée. La température du digesteur a été augmentée de 25 à 200°C en 20 minutes, puis la température a été maintenue pour 15 minutes additionnelles. Pour l'analyse, les échantillons digérés ont été dilués 10 fois dans de l'eau MilliQ afin d'obtenir une concentration finale en acide nitrique de 2 wt%. Le germanium a été utilisé comme standard interne. De plus, la courbe de calibration a été préparée à partir d'un mélange standard d'éléments (M2-QC26-100 Elemental Scientific). Finalement, deux blancs ont été préparés et analysés; le blanc de digestion et le blanc d'analyse. Ces mesures ont été réalisées par Apolline Benoist, étudiante au doctorat dans le laboratoire du Professeur J. P. Bellenger (Université de Sherbrooke).

- Propriétés thermosensibles

Les propriétés thermosensibles des nanoparticules avant et après réticulation ont été étudiées lorsque le transfert de chaleur a été réalisé à l'aide d'une cellule Peltier. La transmittance, l'intensité de la lumière diffusée, le diamètre hydrodynamique et l'indice de polydispersité des échantillons (à 0,1 wt% dans l'eau) ont été enregistrés en fonction de la température, au cours de plusieurs cycles de chauffage-refroidissement.

Les mesures de transmittance en fonction de la température ont été réalisées en utilisant le spectrophotomètre Agilent Cary Series UV-VIS-NIR. La transmittance a été mesurée à 400 nm tous les 1°C avec une vitesse de chauffage-refroidissement de 0,5°C/min.

Les mesures de diffusion dynamique de la lumière ont été réalisées en utilisant l'appareil Malvern NanoZS. La longueur d'onde du faisceau incident était de 633 nm et l'angle de détection de 173°. Le diamètre hydrodynamique, l'intensité de la lumière diffusée et l'indice de polydispersité ont été mesurés tous les 5°C. La température de l'échantillon a

été stabilisée pendant 5 minutes avant chaque mesure. Les diamètres reportés dans les résultats sont extraits des distributions des tailles en nombre.

- Propriétés photothermiques sous irradiation NIR

Les propriétés photothermiques des nanogels, réticulés par $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_4$ ont été évaluées par des mesures de transmittance et de température sous irradiation. À partir des profils de température obtenus, l'efficacité de conversion photothermique a été déterminée en se basant sur le modèle de balance énergétique.

- Mesure des profils de températures

L'échantillon dispersé dans l'eau et l'eau deutérée, à différentes concentrations a été exposé à la source laser (MDL-H-980-4W, Changchun New industries Optoelectronics Tech. Co. Ltd) à différentes densités de puissance. La température de l'échantillon a été mesurée toutes les 30 secondes à l'aide d'un thermomètre digital HH11C Omega, possédant une précision de $0,1^\circ\text{C}$.

- Mesures de transmittance

Ces essais se sont déroulés en deux étapes. Lors de la première étape, la température de l'échantillon a été stabilisée à 25°C par l'intermédiaire d'une cellule Peltier. Une fois l'équilibre thermique atteint, la température de l'échantillon a été augmentée à différentes températures définies, en utilisant la cellule Peltier. La transmittance et la température ont été enregistrées au cours du temps. La transmittance a été enregistrée en utilisant un spectrophotomètre Agilent Cary et la température a été mesurée en utilisant un thermomètre digital HH11C Omega. Lors de la seconde étape, l'échantillon a de nouveau été stabilisé à 25°C par l'intermédiaire de la cellule Peltier. Puis la source laser (MDL-H-980-4W, Changchun New industries Optoelectronics Tech. Co. Ltd) a été placée devant l'échantillon à différentes puissances. La transmittance et la température ont de nouveau été mesurées au cours du temps.

- Détermination du terme de conversion photothermique (η)

L'efficacité de conversion photothermique a été évaluée par la détermination du terme η , correspondant au ratio entre l'énergie dissipée sous forme de chaleur et l'énergie radiative absorbée par l'échantillon. Pour ces essais, 1,2 mL de suspension de nanogels dispersés dans l'eau ou l'eau deutérée à différentes concentrations, ont été placés dans une cellule en quartz. Afin de maintenir une température homogène, une agitation magnétique légère a été appliquée. Puis, la suspension de nanogels a été exposée à la source proche-infrarouge (**NIR** pour « *Near Infrared Radiation* ») à différentes densités de puissance. La température de l'échantillon a été enregistrée toutes les 30 secondes pendant 20 minutes en utilisant un thermomètre digital placé dans l'échantillon. Le laser a ensuite été éteint et la température a également été enregistrée toutes les 30 secondes jusqu'à ce que la température de l'échantillon retourne à la température ambiante. L'efficacité de conversion photothermique a été déterminée en utilisant le modèle de balance énergétique proposé par D. K. Roper *et collab.*⁶². La variation d'énergie thermique du système au cours du temps correspond à la différence entre le flux d'énergie radiative convertie sous forme de chaleur (Q_{in}) et le flux de chaleur dissipée (Q_{loss}):

$$\sum_i m_i C_i \frac{dT}{dt} = Q_{in} - Q_{loss} \quad [25]$$

où m_i et C_i sont les masses et les capacités calorifiques des composés i , respectivement. T est la température du système et t est le temps.

La chaleur produite par le système $[\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_4 + \text{eau}]$ suite à l'absorption de la lumière NIR est définie par la relation suivante:

$$Q_{in} = I(1 - 10^{-A_{980}})\eta \quad [26]$$

où I est la puissance du laser incident, A_{980} est la densité optique du système à 980 nm et η correspond à l'efficacité de conversion photothermique.

La chaleur dissipée à l'environnement est définie par la relation :

$$Q_{loss} = \sum hS[T_t - T_0] \quad [27]$$

où h correspond à l'efficacité de transfert de chaleur, S est l'aire de l'interface entre l'échantillon et l'environnement externe. T_t correspond à la température de l'échantillon à l'instant t et T_0 correspond à la température ambiante.

Puisque la masse et la capacité calorifique du complexe de nickel sont très faibles en comparaison aux valeurs pour l'eau, l'équation [25] peut être simplifiée de la façon suivante :

$$\frac{d\Delta T}{dt} = \frac{I(1 - 10^{-A_\lambda})\eta}{m_w C_w} - \frac{\sum hS \Delta T}{m_w C_w} = A - B\Delta T \quad [28]$$

où m_w et C_w sont, respectivement, la masse d'eau et sa capacité calorifique. A correspond au flux d'énergie absorbée et B est défini comme le flux d'énergie dissipée sous forme de chaleur. ΔT est défini tel que $T_t - T_0$ (relations [29] et [30]).

$$A = \frac{I(1 - 10^{-A_\lambda})\eta}{m_w C_w} \quad [29]$$

$$B = \frac{hS}{m_w C_w} \quad [30]$$

Une fois l'équilibre thermique atteint (T_m), la source laser est éteinte et la constant B peut être déterminée par la mesure de la décroissance de la temperature au cours du temps. Dans ce régime, le profil de température peut être décrit par l'équation [31]. Sur la **Figure 33**, la constante B correspond au coefficient directeur de la droite $\ln\left[\frac{T(t)-T_0}{T_m-T_0}\right]$ en fonction du temps t .

$$T_t = T_0 + (T_m - T_0)\exp(-Bt) \quad [31]$$

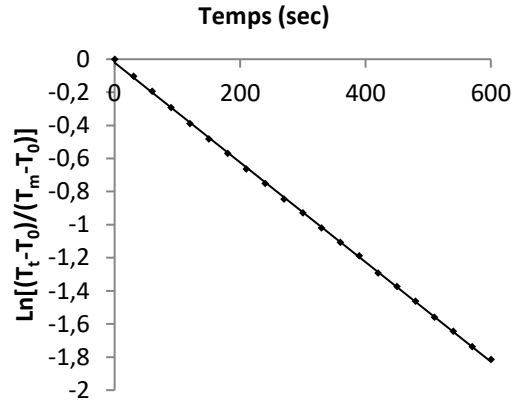


Figure 33. Détermination de la constante B, correspondant au coefficient de la droite $\text{Ln}[(T_t - T_0)/(T_m - T_0)]$ en fonction du time t.

Lorsque le laser est allumé, et à l'équilibre thermique ($T_t \rightarrow T_m$), l'efficacité de conversion photothermique est déterminé de la façon suivante :

$$\frac{d\Delta T}{dt} = 0 \quad [32]$$

$$\Delta T = T_m - T_0 = \frac{A}{B} \quad [33]$$

$$\eta = \frac{B(T_m - T_0)m_w C_w}{I(1 - 10^{-A_{980 \text{ nm}}})} \quad [34]$$

À partir de la valeur de B extraite de la **Figure 33** et des mesures de $T_m, T_0, A_{980 \text{ nm}}$ et I , le paramètre η a été déterminé en faisant varier 3 paramètres; la densité de puissance du laser, la concentration en nanogels et la nature du solvant. Les résultats sont reportés dans le **Tableau 4**.

Le profil de températures lorsque la source laser peut être exprimé par l'équation [35] suivante:

$$T_t = T_0 + \frac{A}{B}(1 - \exp(-Bt)) \quad [35]$$

La **Figure 34** montre les profils de températures mesurés lors de l'exposition de l'échantillon à la source NIR, suivi du déclin de température lors du retrait de la source laser (courbe noire pleine). La courbe rouge en pointillée correspond au modèle décrit par les équations [31] et [35].

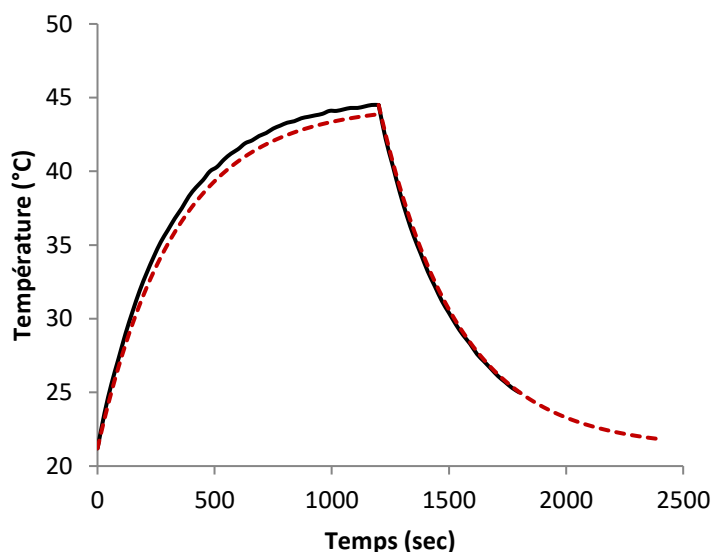


Figure 34. Profils de températures de l'échantillon PDMA-UCST-C2 (0,1 wt% dans l'eau) lors de son exposition à la source laser (0,54 W/cm²), suivi de la décroissance de la température lorsque la source laser est éteinte. La courbe noire pleine correspond aux valeurs expérimentales. La courbe rouge en pointillée correspond aux valeurs obtenues grâce au modèle décrit par les équations [31] et [35].

- Chargement et libération contrôlée

Le chargement du Nile Red s'est déroulé selon la procédure suivante : 5 mg de nanogels sec ont été introduits dans 800 µL de DMSO. Puis 200 µL de Nile Red (0,1 wt% dans DMSO) ont été additionnés. Suite à l'homogénéisation de l'échantillon, la suspension de nanogels a été placée en dialyse contre de l'eau. La fraction de Nile Red non chargée a précipité et a été éliminée par filtration. La suspension a été séparée en plusieurs aliquotes contenant le même volume, puis ont été lyophilisées. Pour les essais de libération, 150 µL

d'eau ont été ajoutés dans chaque aliquote afin d'obtenir une concentration finale de 0,15 wt%. L'échantillon a été placé dans une petite capsule dont le fond est constitué d'une membrane de dialyse (MWCO: 12-14000 Da) permettant la diffusion de petites molécules. La capsule est placée dans une cuve en quartz selon le dispositif illustré à la **Figure 35**. La cinétique de libération a été étudiée par des mesures de fluorescence. Le spectre de fluorescence du Nile Red contenu dans le dialysat (solution de F127 à 0,1 wt% dans l'eau) a été enregistré toutes les 5 minutes pendant 4 heures, lorsque l'échantillon était exposé à différentes densités de puissance du laser. Les spectres ont été enregistrés en utilisant un fluorimètre Varian Cary Eclipse. La longueur d'onde d'excitation était 565 nm. L'intervalle de longueur d'onde d'émission était 600-800 nm. Les fentes d'excitation et d'émission étaient 20 nm pour les deux.

Tableau 4. Conditions de synthèse des nanogels UCST.

Échantillons	Mn g.mol ⁻¹	Mn/Mw	Ratio molaire initial Ni(SC ₁₀ Styr) ₄ /MBA	[Ni] ^a µg.g ⁻¹
PDMA	6370	1,11	-	-
PDMA-UCST	57705	1,35	-	-
PDMA-UCST-C1	-	-	0,11	81,43
PDMA-UCST-C2	-	-	0,24	2582,46

^a Déterminée par ICP-MS.

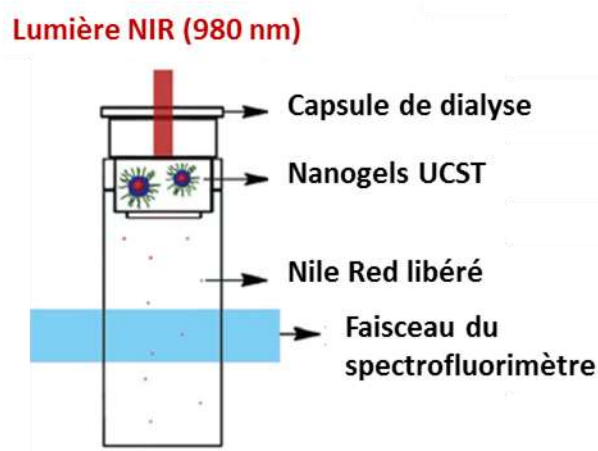


Figure 35. Dispositif mis en place pour évaluer la libération contrôlée photoinduite.

2.4. Méthodes - Projet n°3 : Hydrogels macroscopiques UCST

De nombreux facteurs sont en mesure d'influencer la température de transition de volume ($T_{\text{Transition}}$) et le taux de gonflement (TG) des hydrogels possédant un caractère thermosensible. Dans cette étude, seront étudiés certains paramètres de synthèse influençant les TG et $T_{\text{Transition}}$ d'hydrogels à base de PAAm-co-AN. Ces hydrogels seront réticulés chimiquement *in situ* par l'intermédiaire d'un composé divinyle, le méthylène-bis-acrylamide (MBA).

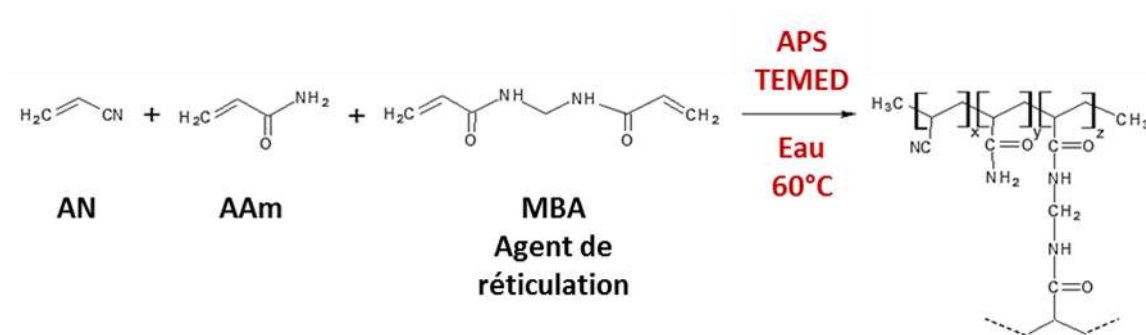


Figure 36. Schéma de synthèse des hydrogels à base d'acrylamide et d'acrylonitrile par polymérisation radicalaire libre.

La **Figure 36** montre le schéma de synthèse des hydrogels à base d'acrylamide et d'acrylonitrile. La polymérisation radicalaire libre s'effectue dans l'eau à 60°C , et celle-ci est amorcée par le persulfate d'ammonium (APS). De nombreuses conditions de synthèse ont été testées ; différentes compositions et différentes cinétiques de polymérisation. Concernant l'influence de la composition sur les propriétés thermosensibles des hydrogels, nous avons évalué l'influence de la concentration en agent de réticulation et du ratio molaire entre acrylamide et acrylonitrile. Les conditions de synthèse et les paramètres des différents échantillons synthétisés sont reportés dans le **Tableau 5**. Nous avons également étudié l'influence de la cinétique de polymérisation sur le comportement thermosensible des hydrogels. Pour cela, nous avons synthétisé des hydrogels à température ambiante en présence du catalyseur TEMED. Les conditions de synthèse pour les deux méthodes de polymérisation (avec ou sans TEMED) sont décrites dans les 2 paragraphes suivants.

2.4.1. Synthèse des hydrogels possédant différents ratios molaires AAm/AN et différentes quantités de MBA

Tous les hydrogels ont été synthétisés avec la même concentration en monomère [AAm + AN] finale. Seul le ratio entre ces deux monomères a été varié pour une concentration constante en MBA ou, seule la concentration en MBA a été modifiée pour un même ratio molaire AAm/AN. De plus la concentration en persulfate d'ammonium a été maintenue constante pour toutes les conditions testées. Pour cela, AAm, AN, MBA et APS ont été dissous dans 4 mL d'eau MilliQ suivant les conditions de concentrations décrites dans le **Tableau 5**. Après totale dissolution, la solution de monomères est transférée dans un moule cylindrique de 12,2 mm de diamètre. Le mélange est placé quelques minutes sous un flux de diazote, puis le moule contenant la solution est transféré dans un bain thermostaté à 60°C pendant 30 minutes. Après polymérisation, les hydrogels sont extraits de leur moule et lavés dans un grand volume d'eau pendant 48 heures. L'eau est régulièrement remplacée. Après lavage, les hydrogels sont séchés à l'étuve sous vide à température ambiante jusqu'à obtention d'une masse constante.

2.4.2. Synthèse des hydrogels par différentes cinétiques de polymérisation

Synthèse en absence de le catalyseur TEMED

Le protocole utilisé est identique à celui décrit ci-dessus. Les conditions de concentrations utilisées correspondent à celles décrites pour AAm/AN-2 du **Tableau 5**. Seul le temps de polymérisation varie entre 10 et 60 minutes.

Synthèse en présence du catalyseur TEMED

AAm, AN, MBA et APS sont dissous dans 4 mL d'eau MilliQ. Les concentrations utilisées correspondent à celles décrites pour AAm/AN-2 du **Tableau 5**. Après totale dissolution des monomères, la solution est transférée dans un moule cylindrique de 12,2 mm de diamètre. Le mélange est placé quelques minutes sous un flux de diazote. 500 µL de TEMED sont ensuite ajoutés et le mélange est immédiatement agité vigoureusement. Les échantillons sont maintenus à température ambiante pendant différents temps de

polymérisation (2 à 60 minutes). Après polymérisation, les hydrogels sont collectés, purifiés et séchés selon la même procédure décrite précédemment.

2.4.3. Caractérisations

La composition chimique des hydrogels a été déterminée par spectroscopie infrarouge en utilisant un spectromètre ABB Bomem, MB Series. Les spectres infrarouges ont été enregistrés entre 800 et 4000 cm^{-1} . La résolution des spectres est de 4 cm^{-1} .

La visco-élasticité des hydrogels a été étudiée par analyse mécanique dynamique (DMA) en utilisant l'appareil Perkin-Elmer DMA 8000 en mode cisaillement. Le balayage en fréquence a été conduit entre 1 et 100 Hz à température constante.

Plusieurs copolymères ont été synthétisés dans les mêmes conditions que certains hydrogels mais en l'absence de l'agent de réticulation MBA. La température de point trouble de ces copolymères a été déterminée par turbidimétrie. Pour cela, la transmittance a été mesurée en fonction de la température (entre 20 et 90°C) en utilisant un spectrophotomètre Agilent Cary Series UV-Vis-NIR. La transmittance a été enregistrée à 700 nm. La vitesse de chauffage a été fixée à 0,25°C/min.

Le taux de gonflement des hydrogels a été étudié par méthode gravimétrique. Les hydrogels secs ont été pesés avant d'être immergés dans un grand volume d'eau déionisée et thermostatée pendant 48 heures. Après différents temps, les hydrogels sont retirés de l'eau et l'excédent d'eau sur leurs parois a été séché à l'aide de papier absorbant. Les hydrogels ont ensuite été pesés. Le taux de gonflement a été calculé à partir de la relation suivante :

$$\text{Taux de gonflement} = \frac{m_{\text{gonflé}} - m_{\text{sec}}}{m_{\text{sec}}} \quad [36]$$

Avec $m_{\text{gonflé}}$ la masse de l'hydrogel gonflé à l'instant t et m_{sec} la masse de l'hydrogel sec. Le taux de gonflement est ainsi exprimé en gramme d'eau absorbée par gramme d'hydrogel sec.

Dans ce manuscrit seront reportées les variations du taux de gonflement en fonction de la température. Les taux de gonflement reportés sont ceux obtenus après 48 heures afin que l'hydrogel soit dans un état d'équilibre. Ce temps a été choisi après avoir réalisé des cinétiques de gonflement en fonction du temps dans les différentes conditions expérimentales testées. La **Figure 37** illustre un exemple des cinétiques obtenues pour des hydrogels possédant différents ratios molaires AAm/AN à 30 et 60°C.

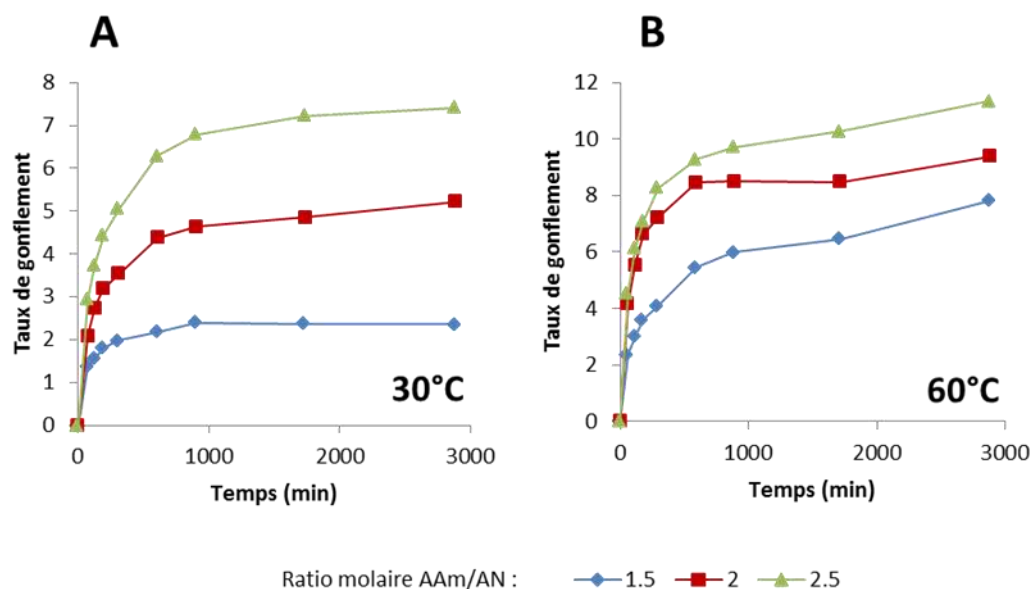


Figure 37. Cinétiques de gonflement à (A) 30°C et (B) 60°C des hydrogels correspondant aux conditions AAm/AN-1,5, AAm/AN-2 et AAm/AN-2,5 du Tableau 5.

Tableau 5. Conditions de synthèse et paramètres des hydrogels thermosensibles.

Échantillons	Ratio molaire AAm/AN	Monomères AAm + AN (mol.L ⁻¹)	MBA (mmol.L ⁻¹)	MBA mol%	Apparence des hydrogels	Point trouble (°C)	Transition de volume (°C)
AAm/AN-1,5	1,5	2,62	20	0,76	Opaque	-	58
AAm/AN-2	2,0	2,62	20	0,76	Translucide	-	59
AAm/AN-2,5	2,5	2,62	20	0,76	Transparent	-	59
AAm/AN-5	5,0	2,62	20	0,76	Transparent	-	58
MBA-1	2,0	2,62	4	0,15	Translucide	-	38
MBA-2	2,0	2,62	12	0,46	Translucide	-	59
MBA-3	2,0	2,62	41	1,50	Translucide	-	77
MBA-4	2,0	2,62	208	7,90	Translucide	-	80
Poly(AAm-co-AN)-1,5	1,5	2,62	0	0	Turbide	78	-
Poly(AAm-co-AN)-2	2,0	2,62	0	0	Turbide	38	-
Poly(AAm-co-AN)-2,5	2,5	2,62	0	0	Limpide	Soluble	-
Poly(AAm-co-AN)-5	5,0	2,62	0	0	Limpide	Soluble	-

2.5. Méthodes - Projet n°4 : Nanoparticules UCST de type « cœur-coquille »

La synthèse de ces systèmes « cœur-coquille » ou « *yolk-shell* » (YS) s'effectue généralement en 6 grandes étapes, illustrées à la **Figure 38**. La première étape consiste à synthétiser les nanoparticules métalliques centrales, qui seront pour cette étude, des nanosphères d'or. Puis, lors de la seconde étape, une solution de PVP sera ajoutée afin de stabiliser les nanoparticules d'or, mais également afin de rendre leur surface vitréophile. Une fois stabilisées et fonctionnalisées, les nanoparticules d'or sont recouvertes d'une couche de silice. Afin de promouvoir la polymérisation à la surface des nanoparticules, la couche de silice est fonctionnalisée par l'intermédiaire de MPS, possédant une fonction vinyle. Lors de l'étape 5, la synthèse du réseau réticulé de PAAm-co-AN-co-MBA s'effectue par polymérisation par précipitation. Enfin la dernière étape permet le retrait de la couche de silice qui servait de support à la polymérisation et permettait la création d'un espace entre le cœur et la coquille.

Lors de cette étude, l'effet de plusieurs paramètres sur les propriétés photo- et thermosensibles des nanoparticules ont été étudiés : le ratio molaire AAm/AN, l'épaisseur de la couche de silice et l'épaisseur de la couche de polymère.

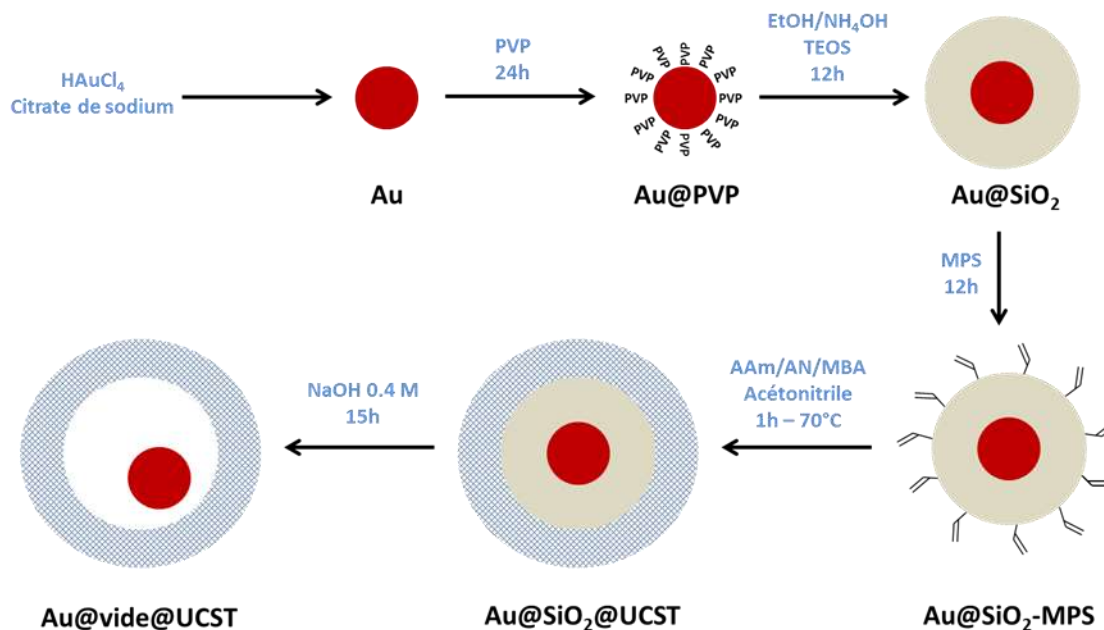


Figure 38. Schéma de synthèse des systèmes YS de Au@vide@UCST.

2.5.1. Synthèse des nanoparticules

- Synthèse des nanoparticules d'or stabilisées par le PVP

Dans un ballon de 100 mL, 50 mL d'une solution aqueuse de citrate de sodium (2,2 mmol/L) sont portés à reflux. Puis 750 μ L d'une solution aqueuse de HAuCl_4 à 25 mmol/L sont ajoutées rapidement. La suspension est maintenue à reflux pendant 15 minutes. Suite à cette première étape de nucléation, la suspension est transférée dans un bain thermostaté à 90°C. 750 μ L d'une solution aqueuse de citrate de sodium à 60 mmol/L sont ajoutés, suivi de 750 μ L de la solution de HAuCl_4 précédemment utilisée. La suspension est maintenue sous agitation magnétique pendant 1 heure à 90°C. La suspension est ensuite refroidie à température ambiante. Une solution aqueuse de PVP, préalablement préparée est ensuite ajoutée aux nanoparticules d'or afin de les stabiliser et de rendre leur surface vitréophile. La concentration finale en PVP est de 0,07wt%. Le mélange est maintenu à température ambiante sous agitation magnétique pendant 12 heures. Les nanoparticules stabilisées peuvent être conservées une semaine dans cette solution avant d'être utilisées pour les étapes suivantes. Ces nanoparticules seront notées par la suite Au@PVP.

- Synthèse de la couche de silice fonctionnalisée par le MPS

3 mL de Au@PVP sont centrifugés 30 minutes à 15 000 rpm. Le surnageant est éliminé et les nanoparticules sont, soit reprises directement dans un mélange EtOH/ NH_4OH (4,2% du volume en NH_4OH) ou, elles sont préalablement lavées avec 1,5 mL de EtOH ou d'eau pure. L'ajout de cette étape de lavage est évaluée afin d'étudier son effet sur la régularité de la couche de silice. Les conditions testées correspondent aux échantillons 1, 7 et 8 du **Tableau 6**. Dans le cas où les nanoparticules sont lavées, elles sont de nouveau centrifugées 30 minutes à 15 000 rpm. Le surnageant est éliminé et les nanoparticules sont reprises dans le mélange EtOH/ NH_4OH . L'effet du volume de ce mélange a été étudié afin d'observer également l'effet de ce paramètre sur la régularité de la couche de silice. Les conditions testées correspondent aux échantillons 1 à 3 du **Tableau 6**. Enfin, une fois reprise dans le mélange, une solution de TEOS est ajoutée. Plusieurs concentrations en TEOS ont été réalisées afin d'observer l'effet sur l'épaisseur de la couche de silice. Quatre concentrations ont été testées et correspondent aux conditions 1 et 4 à 6 du **Tableau 6**. Enfin, un dernier

paramètre a été évalué, l'ajout de TEOS en une ou en deux étapes. Ces conditions correspondent aux échantillons 1 et 9 du **Tableau 6**. Suite à l'ajout de TEOS dans le mélange, la suspension de nanoparticules est maintenue sous agitation magnétique à température ambiante pendant 12 heures. Suite à la synthèse de la couche de silice, la surface des nanoparticules a été fonctionnalisée avec du MPS afin d'apporter des fonctions vinyliques. Pour cela, 5 µL de MPS sont ajoutés et la suspension est laissée sous agitation magnétique pour 12 heures additionnelles. Les nanoparticules sont ensuite purifiées par 3 cycles de centrifugation-reprise dans l'éthanol. Ces dernières sont ensuite stockées dans l'éthanol jusqu'à leur utilisation ultérieure. Les nanoparticules d'or recouvertes de silice et fonctionnalisées avec le MPS seront notées par la suite Au@SiO₂-MPS.

Tableau 6. Conditions de synthèse de la couche de silice.

Échantillons	Volume du mélange EtOH/NH ₄ OH ¹ (mL)	Type de lavage	Volume de TEOS ajouté (µL)	Nombre d'ajout de TEOS
Au@SiO ₂ -MPS-1	1,5	1,5 mL d'eau	30	1
Au@SiO ₂ -MPS-2	3,0	1,5 mL d'eau	30	1
Au@SiO ₂ -MPS-3	6,0	1,5 mL d'eau	30	1
Au@SiO ₂ -MPS-4	1,5	1,5 mL d'eau	15	1
Au@SiO ₂ -MPS-5	1,5	1,5 mL d'eau	60	1
Au@SiO ₂ -MPS-6	1,5	1,5 mL d'eau	120	1
Au@SiO ₂ -MPS-7	1,5	1,5 mL EtOH	30	1
Au@SiO ₂ -MPS-8	1,5	Pas de lavage	30	1
Au@SiO ₂ -MPS-9	1,5	1,5 mL d'eau	30	2 ²

¹ 4,2% du volume est constitué de NH₄OH.

² Les deux ajouts ont été de 15 µL de TEOS chacun.

- Synthèse de la couche de polymère

Suite à l'étape de synthèse de la couche de silice fonctionnalisée, la couche de polymère est réalisée par polymérisation par précipitation. Le principe de cette polymérisation repose sur le fait que les monomères doivent être solubles dans le solvant, tandis que le polymère en croissance ne l'est pas, conduisant à sa précipitation. Le choix du solvant est donc essentiel lors de cette étape. Pour cette étude, le choix s'est tourné vers l'acétonitrile. Les nanoparticules Au@SiO₂-MPS sont centrifugées et reprises dans un certain volume

d'acétonitrile. Les nanoparticules sont transférées dans un ballon rond de volume adapté. L'AAm, l'AN, le MBA et l'AIBN sont ajoutés selon les conditions décrites dans le **Tableau 7**. L'oxygène contenu dans la suspension est éliminé par bullage de diazote pendant 5 minutes. Le ballon est ensuite transféré dans un bain thermostaté à 70°C. La polymérisation est maintenue 1 heure sous agitation magnétique (300 rpm). Suite à la polymérisation, les nanoparticules sont lavées par 3 cycles de centrifugation-reprise dans l'eau. Les nanoparticules sont ensuite stockées dans l'eau jusqu'à l'étape suivante. Ces nanoparticules seront notées Au@SiO₂@UCST.

Tableau 7. Conditions de synthèse de la couche de polymère.

Échantillons	Quantité de TEOS ajoutée ¹ (μL)	Ratio molaire AAm/AN	Quantité totale [AAm+AN] (mmol)	Quantité de MBA (mg)	Quantité d'AIBN (mg)	Volume d'acétonitrile (mL)
Au@SiO ₂ -UCST-1	7,5	100% AAm	0,265	6,12	1,54	4,35
Au@SiO ₂ -UCST-2	7,5	1,87	0,265	6,12	1,54	4,35
Au@SiO ₂ -UCST-3	7,5	2,33	0,265	6,12	1,54	4,35
Au@SiO ₂ -UCST-4	3,5	2,33	0,277	5,14	1,29	3,21
Au@SiO ₂ -UCST-5	30	2,33	0,484	11,2	2,81	8,00
Au@SiO ₂ -UCST-6	120	2,33	0,825	16,2	4,79	13,50
Au@SiO ₂ -UCST-7	120	2,33	0,825	16,2	4,79	22,41
Au@SiO ₂ -UCST-8	120	2,33	0,825	16,2	4,79	4,35

¹ L'ajout du TEOS s'est effectué en 2 additions de volume équivalent.

- Retrait de la couche de silice

À partir de la suspension de Au@SiO₂@UCST, une solution aqueuse de NaOH est ajoutée afin d'obtenir une concentration finale en NaOH de 0,4 M. La suspension est maintenue sous agitation magnétique pendant 12 heures à température ambiante. Suite au retrait de la couche de silice, les nanoparticules sont lavées avec un minimum de 4 cycles de

centrifugation-reprise dans l'eau. Le pH de la suspension est mesuré entre chaque lavage. Les lavages sont réalisés jusqu'à l'obtention d'un pH neutre. Suite au dernier lavage, les nanoparticules sont stockées dans l'eau jusqu'aux caractérisations. Les nanoparticules sont notées Au@vide@UCST.

2.5.2. Caractérisations

- Structure et morphologie des particules

La bande de résonance des plasmons de surface des nanoparticules, après chaque étape de synthèse, a été mesurée par UV-visible en utilisant le spectrophotomètre Agilent Cary Series UV-VIS-NIR.

La morphologie des nanoparticules a été observée par microscopie électronique à transmission en utilisant un microscope H-7500, opérant à 80 kV. Les échantillons ont été déposés sur une grille de cuivre recouverte d'un film de carbone. L'excès de solvant a été immédiatement retiré à l'aide d'un papier absorbant.

- Propriétés pH et thermosensibles

Les propriétés pH et thermosensibles ont été étudiées par diffusion dynamique de la lumière. Ces mesures ont été réalisées en utilisant l'appareil Malvern NanoZS. La longueur d'onde du faisceau incident était de 633 nm et l'angle de détection de 173°. Le diamètre hydrodynamique, l'intensité de la lumière diffusée et l'indice de polydispersité ont été mesurés tous les 5°C. La température de l'échantillon a été stabilisée pendant 5 minutes avant chaque mesure. Les diamètres reportés dans les résultats sont extraits des distributions des tailles en nombre.

Le potentiel zéta des particules a été mesuré en fonction de la température en utilisant l'appareil Malvern Nano ZS. La longueur d'onde du faisceau incident est de 633 nm et l'angle de détection est de 13°. Le potentiel zéta est mesuré tous les 5°C après une stabilisation de la température de l'échantillon pendant 5 minutes avant chaque mesure.

Il est à noter que le pH des solutions a été ajusté par l'ajout de solution de HCl et NaOH. Le pH a été mesuré en utilisant un pH-mètre Fishers Scientific AB15.

- Propriétés photosensibles

Les propriétés photosensibles des nanoparticules dispersées dans l'eau ont été étudiées en mesurant la température des échantillons lorsque ces derniers ont été exposés à la source laser (532 nm) pour différentes densités de puissance. Le laser utilisé pour ces mesures est un MGL-FN-532-1W (Changchun New industries Optoelectronics Tech. Co. Ltd). La température a été mesurée toutes les 30 secondes en utilisant un thermomètre digital HH11C Omega, dont la précision est de 0,1°C. Il est à noter que des mesures ont été réalisées également avec uniquement de l'eau pure dans les mêmes conditions d'irradiation.

- Propriétés catalytiques

Dans une cellule en quartz, contenant 2290 μL d'eau déionisée, 10 μL de suspension de nanoparticules et 500 μL de solution aqueuse de 4-NP (0.011 M) sont additionnés. Suite à la stabilisation thermique, à l'aide d'une cellule Peltier, 100 μL d'une solution aqueuse de NaBH_4 (1 M) sont ajoutés. Le spectre UV-visible de la suspension a été enregistré au cours du temps entre 250 et 550 nm (Agilent Cary Series UV-VIS-NIR) lorsque la température et la puissance du laser varie.

CHAPITRE 3. Auto-assemblages de micelles démontrant un comportement de type nanogels-UCST avant la température de transition de phase du bloc de PAAm-co-AN

3.1. Introduction spécifique

Les nanoparticules polymériques peuvent être classées en différentes catégories⁷⁹, dont les principales sont illustrées à la **Figure 39**. Parmi ces différents designs, certains sont réticulés chimiquement, tels que les nanogels, les nanocapsules et les dendrimères, tandis que la formation des autres nanoparticules s'explique par la capacité de leurs chaînes de copolymères à s'auto-assembler en solution. C'est l'application visée qui orientera le choix du modèle de particules utilisées. Pour des applications biomédicales et particulièrement pour la libération contrôlée, les nanoparticules réticulées présentent l'avantage de ne pas se dissocier sous l'effet d'une variation de pH et/ou de force ionique, ou encore une variation de température.

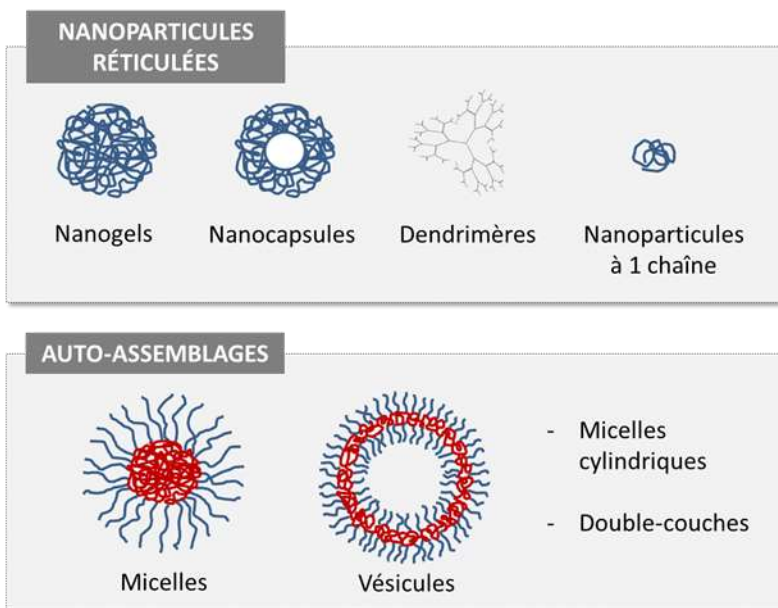


Figure 39. Différents types de nanoparticules polymériques.

La synthèse de nanoparticules « pleines » et réticulées, de type nanogels, peut être réalisée à partir de deux principales méthodes illustrées à la **Figure 40** ;

- En une étape par polymérisation en présence d'un agent de réticulation. La polymérisation par précipitation est une méthode couramment utilisée pour la synthèse de nanogels^{13,80}.
- En deux étapes. La première étape consiste à synthétiser les chaînes de copolymères à blocs possédant un caractère amphiphile. Puis la seconde permet de réticuler ces chaînes de copolymères⁸¹⁻⁸³.

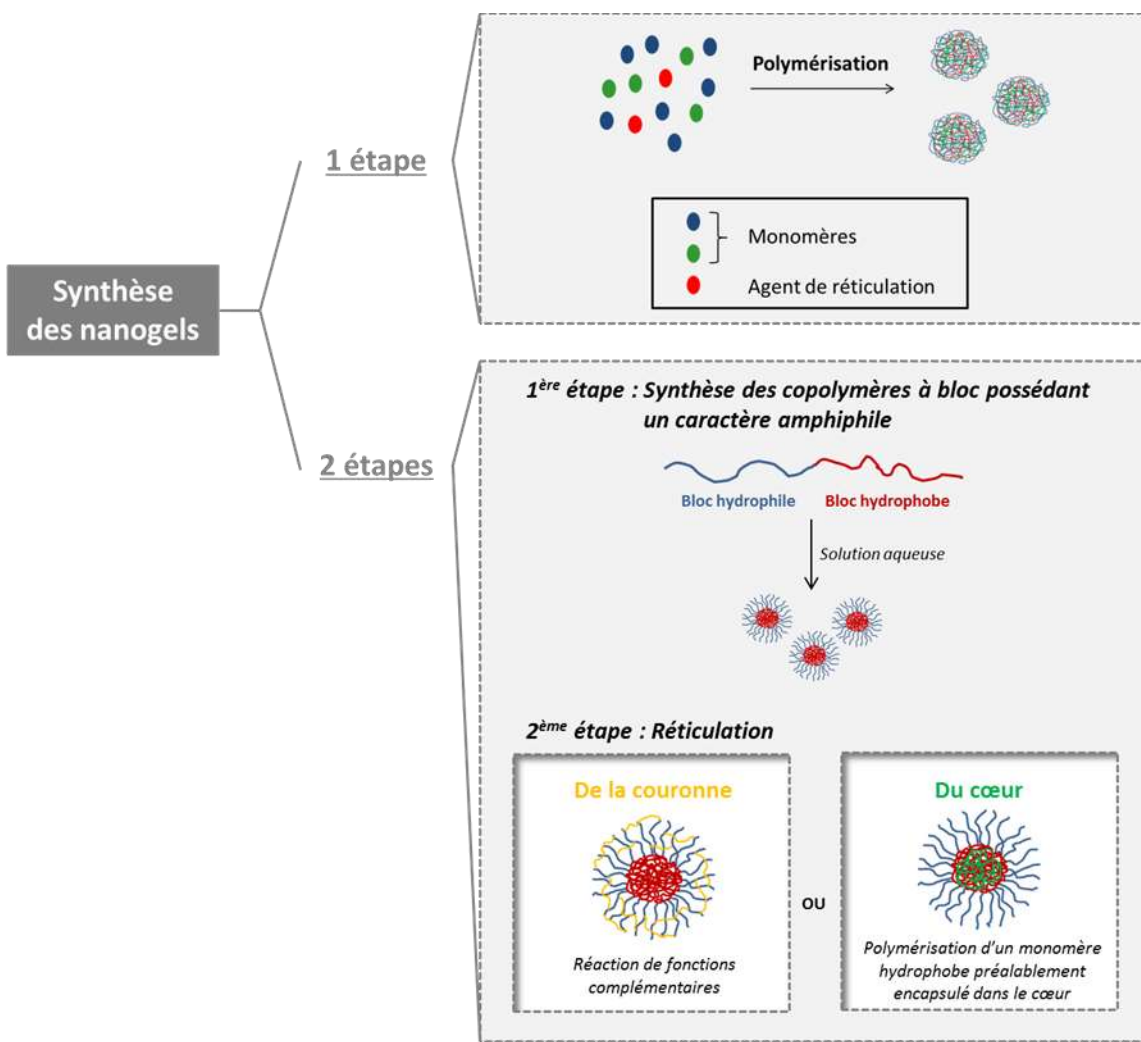


Figure 40. Stratégies de synthèse des nanoparticules polymériques réticulées.

Dans le cas d'une réticulation en post-polymérisation, la stratégie souvent rencontrée consiste à synthétiser des copolymères à blocs. Tandis que l'un des blocs possède un caractère hydrophile, l'autre possède un caractère hydrophobe. Ainsi ces copolymères

amphiphiles sont capables de s'auto-assembler en solution (**Figure 41A**). Il est également possible que l'un des blocs soit constitué d'un polymère stimuable. Par exemple, le bloc hydrophobe peut être remplacé par un polymère thermosensible. Ainsi, selon si le bloc possède une thermosensibilité positive (UCST) ou négative (LCST), une variation de température induira l'auto-assemblage ou la dissociation (**Figure 41B**).

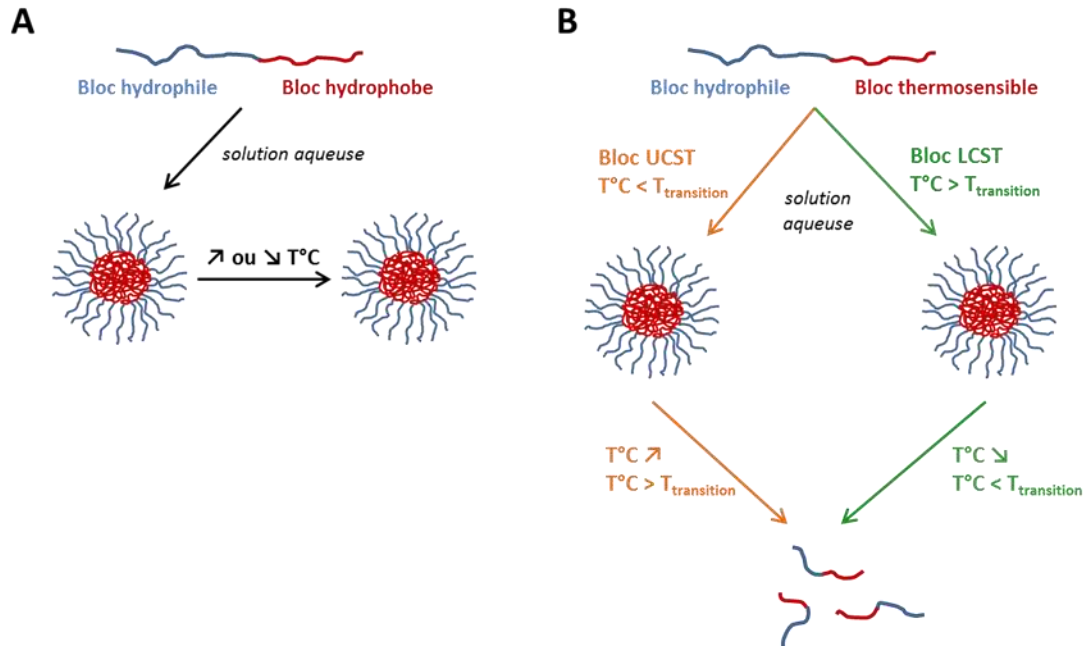


Figure 41. (A) Auto-assemblages de copolymères à blocs possédant un caractère amphiphile insensibles face aux variations de température. (B) Auto-assemblages et dissociation sous l'effet d'une variation de température pour des copolymères à blocs composés d'un bloc hydrophile et d'un bloc thermosensible.

À partir de ces auto-assemblages, il est possible de procéder à une réticulation des nanoparticules. Deux stratégies sont couramment reportées. La première consiste à encapsuler un composé relativement hydrophobe et capable de polymériser au cœur des micelles dispersées en solution aqueuse. Ainsi, une fois encapsulé, il est possible d'amorcer la polymérisation de ce composé. Ce composé possède généralement une fonctionnalité supérieure ou égale à 4, permettant la formation d'un réseau tridimensionnel et réticulé au cœur des micelles (**Figure 40**). Par exemple, A. Arranja *et collab.* ont réticulé des micelles de Pluronic P94 et F127 en encapsulant du pentaerythritol tétraacrylate (PETA). Puis les

micelles « chargées » ont été exposées à une lampe UV, permettant la réticulation du réseau polymère au cœur des micelles. Leurs mesures de diffusion dynamique de la lumière, suite à la réticulation, démontrent une stabilité des micelles en-dessous de la température de transition de phase⁸³.

La seconde stratégie consiste à réticuler la couronne des micelles en faisant réagir des fonctions complémentaires (**Figure 40**). Par exemple, T.-F. Yang *et collab.* ont reporté la réticulation de la couronne de micelles de Pluronic L121. Pour cela, ils ont fonctionnalisé les bouts de chaînes avec des fonctions aldéhydes capables de réagir avec le 1,4-diaminobutane servant d'agent de réticulation⁸¹.

Quelques revues reportent différentes stratégies pour réticuler le cœur ou la couronne des micelles. Parmi ces stratégies, la photodimérisation de la coumarine constitue une alternative intéressante, puisque cette réticulation est partiellement réversible. En effet, l'exposition des unités de coumarine à des longueurs d'ondes supérieures à 310 nm, entraîne leur dimérisation selon le mécanisme de cyclo-addition (**Figure 42A**). En revanche, l'exposition à 254 nm des dimères, préalablement formés, conduit à leur dissociation partielle (**Figure 42B**). Cette dimérisation/dissociation au cours du temps d'irradiation peut être suivie simplement par la mesure du spectre UV-visible. Pour des applications en libération contrôlée, cette réversibilité permettrait de contrôler la cinétique de libération des molécules d'intérêts. En effet, si on considère le cas de micelles photo-réticulées à base d'un bloc UCST, lorsque la température est inférieure à la température de transition de phase du bloc UCST, les molécules restent piégées à l'intérieur des micelles. Si la température augmente au-dessus de la température de transition de phase de ce bloc, la cinétique de libération serait accélérée dû fait de l'expansion de volume des particules toujours réticulées. Enfin, si les micelles sont simultanément exposées à une température supérieure à la température de transition de phase et à une radiation de 254 nm, les micelles se dissocieraient et libéreraient toutes les molécules en quelques secondes seulement.

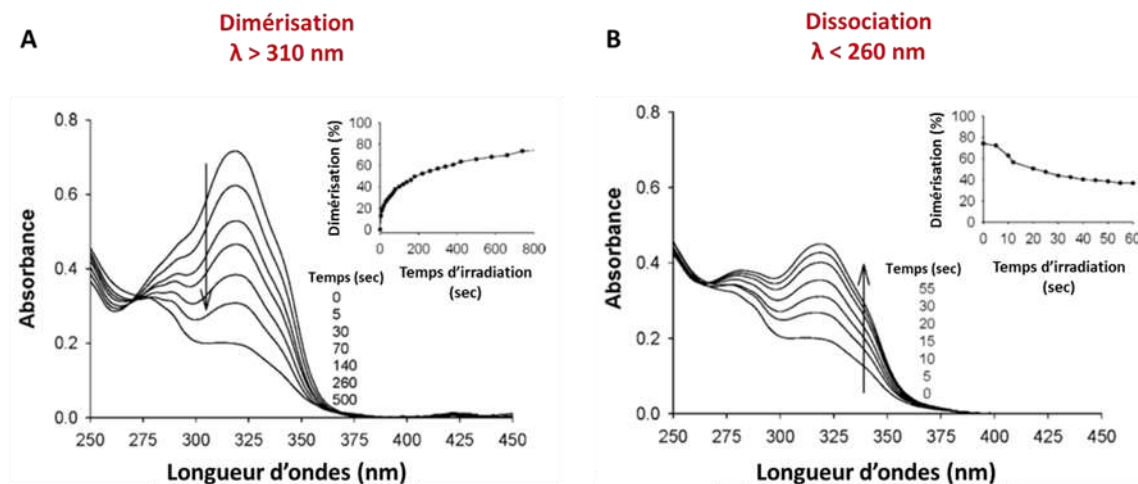


Figure 42. Évolution du spectre de la coumarine au cours du temps d’irradiation lors de (A) la dimérisation pour $\lambda > 310$ nm et (B) de la dissociation pour $\lambda < 260$ nm. Les figures sont extraites de la publication de J. Jiang *et collab.*⁸⁴.

Dans l’équipe du Pr. Zhao, plusieurs nanosystèmes ont été réticulés par la dimérisation de la coumarine. Par exemple, J. Jiang a synthétisé des copolymères diblocs de poly(oxyde d’éthylène)-*b*-poly(méthylméthacrylate-co-coumarine méthacrylate)⁸⁴. Le caractère hydrophile du bloc de poly(oxyde d’éthylène) permet la stabilisation des micelles en solution aqueuse. Le caractère amphiphile du copolymère dibloc permet son auto-assemblage sous forme de micelles. La réticulation des micelles s’est déroulée par exposition de ces dernières à la lumière UV (avec $\lambda > 310$ nm) (**Figure 43A**). En utilisant également la photodimérisation de la coumarine comme stratégie de réticulation, J. He a synthétisé des nanocapsules thermosensibles à base de PNIPAAm démontrant une grande variation de volume induite par la température (**Figure 43B**)⁸⁵.

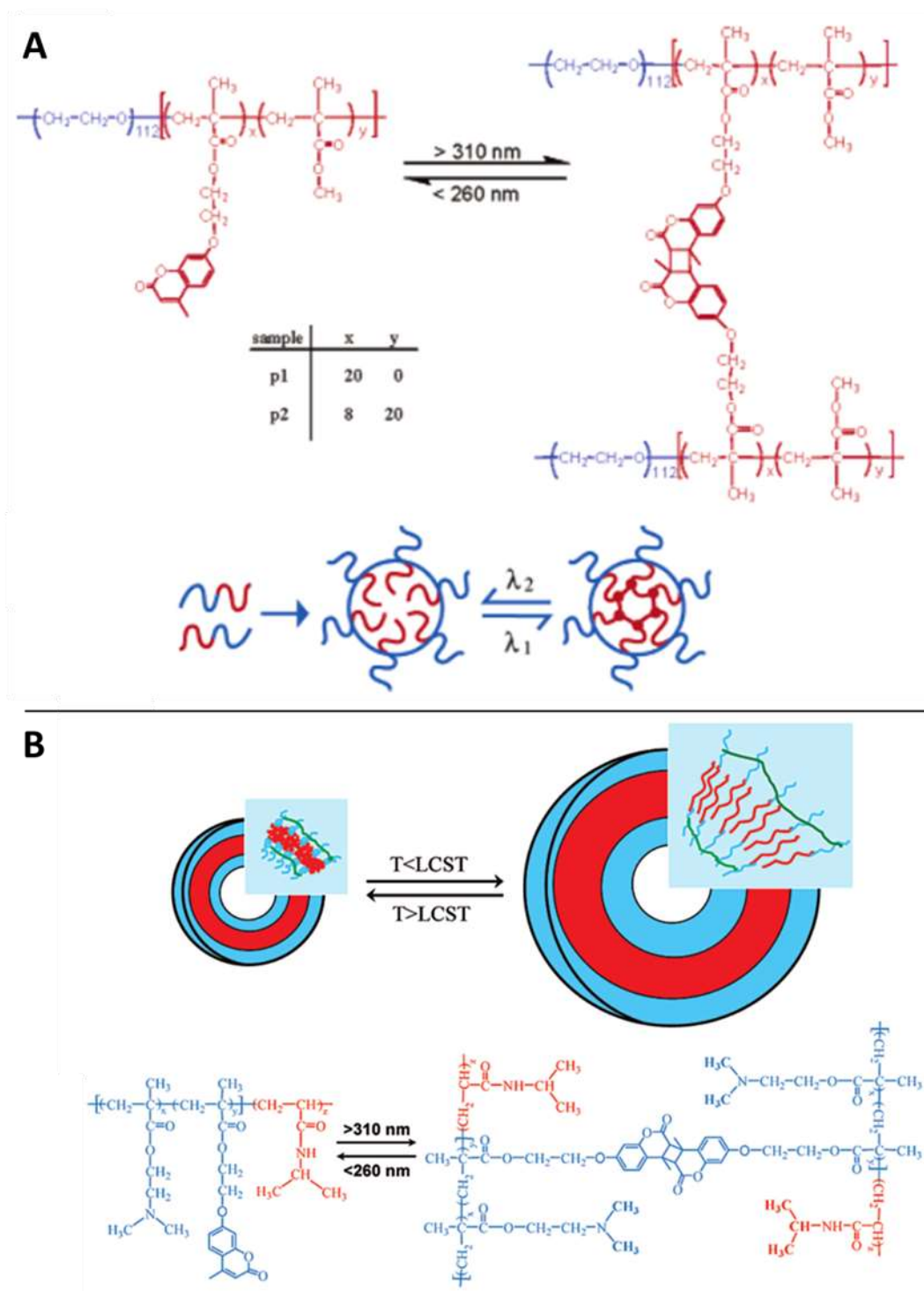


Figure 43. Photo-réticulation par l'intermédiaire de la coumarine de (A) micelles et (B) de vésicules thermosensibles. Les figures sont extraites des publications de (A) J. Jiang *et collab.*⁸⁴ et (B) J. He *et collab.*⁸⁵.

3.2. Objectifs de l'étude

Le but de ce projet est d'étudier les propriétés thermosensibles de micelles à base de PAAm-co-AN, puis de réticuler ces micelles par photodimérisation de la coumarine contenue dans les blocs externes des chaînes de copolymère à blocs. Pour cela, plusieurs copolymères triblocs possédant une structure de type ABA ont été synthétisés par polymérisation RAFT. Le bloc central B, constitué d'acrylamide et d'acrylonitrile, confère aux copolymères leurs propriétés thermosensibles. Ce bloc sera responsable de l'auto-assemblage/dissociation des micelles par variation de la température. Les blocs externes A sont quant à eux constitués de poly(diméthyle acrylamide-co-7-acryloyloxy-4-méthylcoumarine) PDMA-co-AOMC. Le caractère hydrophile du DMA permettra une stabilité colloïdale des nanoparticules en solution aqueuse. Les unités de coumarine seront utilisées pour la réticulation de la couronne des micelles suite à leur exposition à la lumière UV ($\lambda = 365 \text{ nm}$).

Les objectifs de cette étude seront les suivants :

- (I) Le premier objectif de l'étude sera de synthétiser plusieurs copolymères triblocs et d'étudier leurs propriétés thermosensibles en solution avant leur réticulation. L'effet de la composition des deux blocs sera étudié.

Dans la littérature, plusieurs comportements ont été reportés pour les micelles UCST. La **Figure 29**, du précédent chapitre, montre les tendances généralement observées. Dans le premier cas, plusieurs micelles sont agrégées et l'augmentation de la température permet de réduire cet état d'agrégation. Cela se manifeste par une diminution de la taille des particules lorsque la température augmente. Une fois la température de transition de phase du bloc UCST atteinte, les micelles se dissocient sous leur forme unimère. Dans le second cas, la taille des micelles n'évolue pas avant la température de transition de phase du bloc UCST. Lorsque cette température est atteinte et franchie, les micelles se dissocient sous leur forme unimère. La nature du bloc hydrophile, ainsi que des bouts de chaînes pourrait expliquer ces différences de comportement. Ainsi, nous observerons l'effet du bloc

PDMA-co-AOMC et des fonctions acides en bout de chaîne sur le comportement thermosensible observé avant la dissociation des micelles.

- (II) Dans un second temps, la réversibilité du comportement thermosensible des micelles sera étudiée.
- (III) Enfin, les micelles seront réticulées par dimérisation des unités de coumarine et le comportement thermosensible des particules sera de nouveau exploré.

3.3. Résultats

3.3.1. Structure des copolymères

Plusieurs copolymères ont été synthétisés par polymérisation RAFT en utilisant le BTC comme agent de transfert de chaîne. La symétrie de la molécule de BTC permet d'obtenir un copolymère tribloc de type ABA. Les blocs externes sont à base de PDMA, dont le caractère hydrophile assure une stabilité colloïdale des particules en solution aqueuse. B représente le bloc central de PAAm-co-AN, responsable des propriétés thermosensibles. Les copolymères ont été caractérisés après chaque étape de synthèse par ^1H -RMN, FTIR et chromatographie d'exclusion stérique. Le **Tableau 8** reporte toutes les informations relatives à la composition des copolymères.

La **Figure 44A** représente les spectres ^1H -RMN et FTIR de PDMA-2 et PDMA-3, correspondant aux blocs hydrophiles contenant ou non le monomère dérivé de la coumarine. Le spectre ^1H -RMN de PDMA-2 affiche les pics caractéristiques des protons portés par les cycles de la coumarine :

- $\delta = 6,41$ ppm : 1H, C₃
- $\delta = 7,22$ ppm : 2H, C₆ et C₈
- $\delta = 7,86$ ppm : 1H, C₉

L'intégration du pic à 6.41 ppm a permis de déterminer le ratio molaire entre les unités DMA et AOMC. La présence de la coumarine a également été mise en évidence dans le spectre infrarouge par les bandes d'absorption à 1740 et 900 cm^{-1} qui correspondent, respectivement, à l'élongation de la liaison C=O de la fonction ester et aux déformations hors du plan des liaisons C-H des cycles aromatiques.

Tableau 8. Caractéristiques des copolymères synthétisés.

Échantillons	Bloc PDMA utilisé	mol% Coum Initial / Réel ^a	mol% AN Initial/Réal ^b	M _n (g.mol ⁻¹)	M _p /M _n	Température de point trouble ^c (°C)		
						Transmittance		DLS ^d
						Refroidissement	Chauffage	Chauffage
PDMA-1	-	5,0 / 3,6	-	4 400	1,55	-	-	-
PDMA-2	-	10,0 / 7,0	-	4 500	1,63	-	-	-
PDMA-3	-	0 / 0	-	3 500	1,40	-	-	-
UCST-1	PDMA-1	0,003 / 1,000	30,0 / 60,8	48 700	1,98	70,6	72,6	70-75
UCST-2	PDMA-1	0,003 / 0,066	25,0 / 35,6	52 100	2,06	43,5	45,1	45-50
UCST-3	PDMA-2	0,005 / 0,340	25,0 / 36,8	57 200	1,80	56,9	57,6	55-60
UCST-4	PDMA-3	0 / 0	25,0 / 56,9	50 200	1,71	46,7	52,0	45-55

^a Déterminé par ¹H-RMN.

^b Déterminé par FTIR après calibration.

^c La concentration en copolymère est de 1 wt% dans l'eau.

^d L'intervalle de températures dans lequel la transition de phase est observée.

La **Figure 44B** représente les spectres ^1H -RMN et FTIR de UCST-3 et UCST-4, correspondant aux copolymères triblocs contenant ou non de la coumarine dans le bloc hydrophile. Le pic à 6,41 ppm témoigne de la présence de la coumarine dans le copolymère UCST-3. La présence de l'acrylonitrile est identifiable dans le spectre infrarouge par la bande caractéristique à 2248 cm^{-1} . Cette bande correspond à l'élongation de la fonction nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$.

Le ratio molaire entre l'acrylamide et l'acrylonitrile a été déterminé par FTIR après calibration. Le ratio entre les bandes d'absorption des fonctions nitriles à 2248 cm^{-1} et N-H des amines primaires à 3184 cm^{-1} a été utilisé pour réaliser cette calibration.

3.3.2. Étude du comportement thermosensible des micelles en solution aqueuse

Influence du ratio molaire AAm/AN

Afin d'étudier l'influence du ratio molaire AAm/AN sur les propriétés thermosensibles des auto-assemblages, deux copolymères ont été synthétisés à partir du même copolymère PDMA-1, servant de macro-agent RAFT. Seuls les ratios molaires entre l'acrylamide et l'acrylonitrile ont été modifiés. Ces copolymères correspondent aux conditions UCST-1 et UCST-2 du **Tableau 8**.

La transition de phase de ces copolymères a été étudiée par mesure de la transmittance en fonction de la température au cours d'un cycle de refroidissement-chauffage dans l'eau à la concentration de 1 wt%. L'augmentation de la transmittance avec la température, observée à la **Figure 45A**, témoigne de la thermosensibilité positive de ces deux échantillons. À partir de ces courbes, les températures de point trouble ont été extraites et reportées dans le **Tableau 8**. La première observation, en accord avec la littérature, réside dans le fait que la température de point trouble est plus élevée pour le polymère le plus riche en acrylonitrile^{23,25,29,30,61,62,68}. En effet, la température de transition est d'environ 70-73°C pour UCST-1 qui contient 60,8 mol% d'AN, en comparaison de UCST-2, dont la température de transition se situe autour de 43-45°C et qui contient seulement 35,6 mol% d'AN.

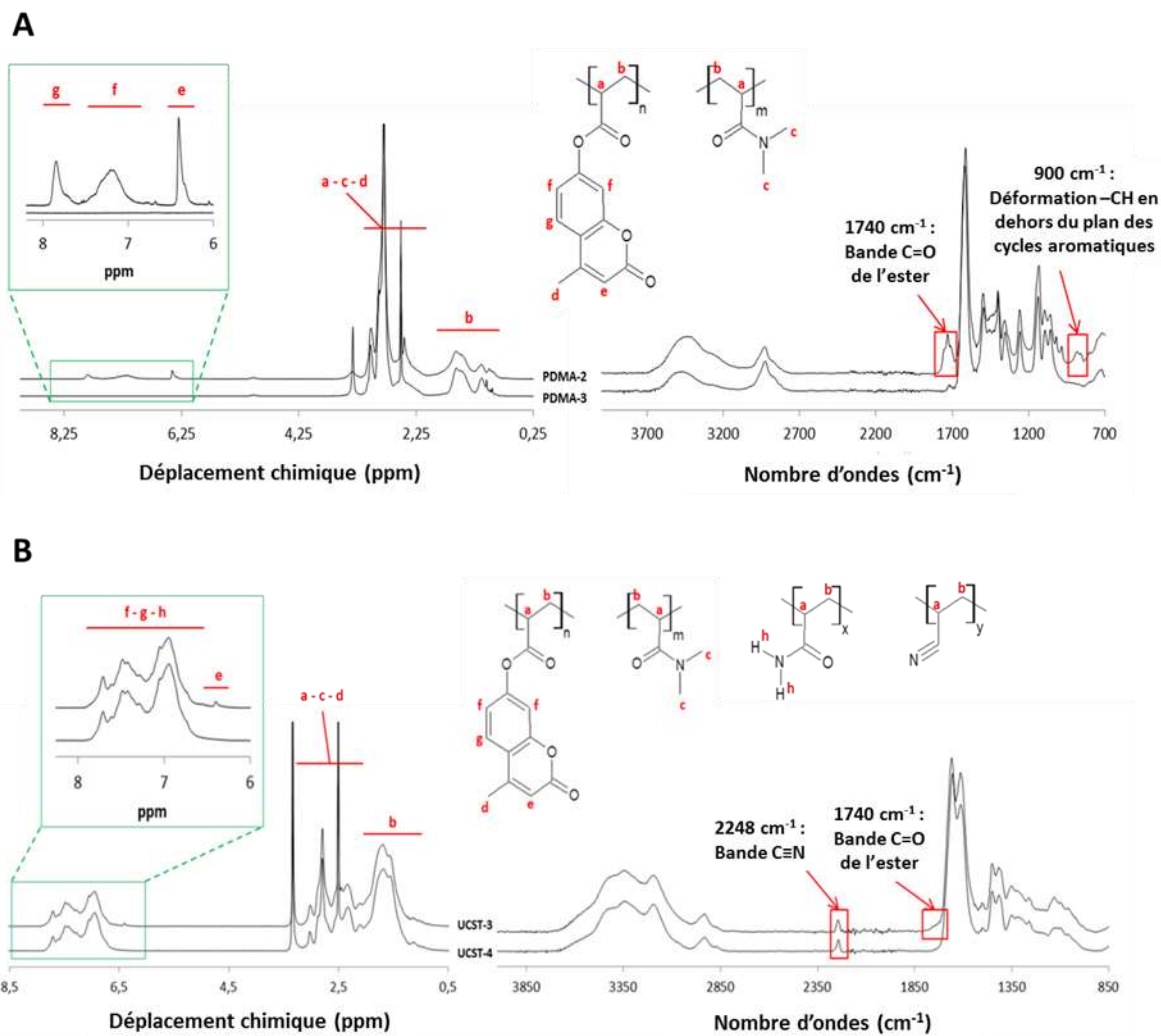


Figure 44. Spectres ^1H -RMN et FTIR de (A) PDMA-2 et PDMA-3 et (B) UCST-3 et UCST-4.

Nous constatons également la présence d'une faible hystérèse entre le processus de chauffage et de refroidissement. En effet la température de point trouble est 2 à 3°C inférieure lors du processus de refroidissement. Comme précédemment expliqué dans le **Chapitre 1**, ce résultat est parfaitement en accord avec les précédentes études impliquant le même copolymère^{25,30,45,62}.

Des mesures de diffusion dynamique de la lumière ont permis d'étudier la variation du diamètre hydrodynamique des particules en fonction de la température. La **Figure 45B** montre les tendances observées pour les deux échantillons UCST-1 et UCST-2. Plusieurs observations sont à noter. Tout d'abord, nous constatons que quel que soit l'échantillon, le diamètre diminue brutalement autour de la température de transition précédemment déterminée par transmittance ; entre 45 et 50°C pour UCST-2 et entre 70 et 75°C pour UCST-1. Au-delà de cette température, les tailles mesurées sont inférieures à 10 nm et correspondent à la forme unimère, c'est-à-dire aux chaînes de copolymères isolées. Cette diminution de diamètre très marquée témoigne de la dissociation des micelles par augmentation de la température, caractéristique d'un comportement de type UCST.

Si la dissociation des micelles au-delà de la température de transition de phase était parfaitement prévisible, l'expansion de volume aussi importante des particules avant cette température, n'était quant à lui pas prévu. En effet, très peu d'études reportent une expansion de volume par augmentation de la température. Et pour celles qui en reportent une, cette expansion reste relativement faible en comparaison des résultats présentés ici. Dans cette étude, les variations maximales du volume des particules sont respectivement de 50 et 100 fois pour UCST-1 et UCST-2. Ces valeurs sont comparables, voire très supérieures à celles observées pour des systèmes réticulés.

La **Figure 45C** montre la distribution des tailles de l'échantillon UCST-1 à 10, 70 et 75°C. Ces courbes démontrent le caractère monomodal de l'échantillon au cours du processus de chauffage.

Afin de vérifier si le monomère dérivé de la coumarine est à l'origine de l'augmentation de volume observée avant la dissociation, un copolymère ne contenant pas de coumarine a

été synthétisé et correspond à la condition UCST-4 du **Tableau 8**. Les courbes observées à la **Figure 45D** pour les copolymères contenant ou non le monomère dérivé de la coumarine, semblent suivre la même tendance. Une augmentation du volume est observée avant d'atteindre la température de transition de phase à partir de laquelle, les particules se dissocient totalement. Toutefois, quelques différences sont à noter, telles que la température de transition de phase et le diamètre atteint juste avant la dissociation. Ces différences peuvent s'expliquer par la différence de composition de ces deux copolymères. D'après le **Tableau 8**, la composition du bloc de PDMA semble affecter fortement la réactivité lors de la synthèse du bloc UCST. Si le bloc PDMA est identique (UCST-1 et UCST-2), l'augmentation du ratio molaire AAm/AN conduit à une diminution de la température de transition de phase. En revanche, si le bloc PDMA est différent, deux ratios molaires AAm/AN similaires peuvent conduire à des températures de transition de phase vraiment différentes. Plus particulièrement, en comparant UCST-1 avec UCST-4 (avec ou sans coumarine) ou UCST-2 et UCST-3 (différentes fractions molaires en coumarine), il est évident que la présence du monomère dérivé de la coumarine dans le bloc PDMA a l'effet d'augmenter significativement la température de transition de phase du bloc central de PAAm-co-AN. Ainsi, la coumarine a un effet « hydrophobe » sur la solubilité du copolymère en solution aqueuse.

Influence de la concentration en copolymère

L'influence de la concentration en copolymère a été étudiée en utilisant les conditions du copolymère UCST-3 du **Tableau 8**. La **Figure 46A** montre la variation de la transmittance avec la température lors d'un cycle de refroidissement-chauffage pour différentes concentrations, comprises entre 0,01 et 1 wt%. Les allures des courbes obtenues sont similaires à celles observées à la **Figure 45A**, c'est-à-dire que la transmittance augmente avec la température. De plus, le phénomène d'hystérèse est toujours présent quel que soit la concentration en copolymère. À partir des courbes de transmittance, les températures de point trouble ont été extraites et reportées à la **Figure 46B**. Cette dernière montre l'évolution de la température de point trouble en fonction de la concentration en copolymère au cours d'un cycle de refroidissement-chauffage. Pour cette plage de concentrations, la température de point trouble augmente avec la concentration. Cette

évolution est en accord avec les précédentes études mettant en jeu le PAAm-co-AN^{25,30,45,62,86}.

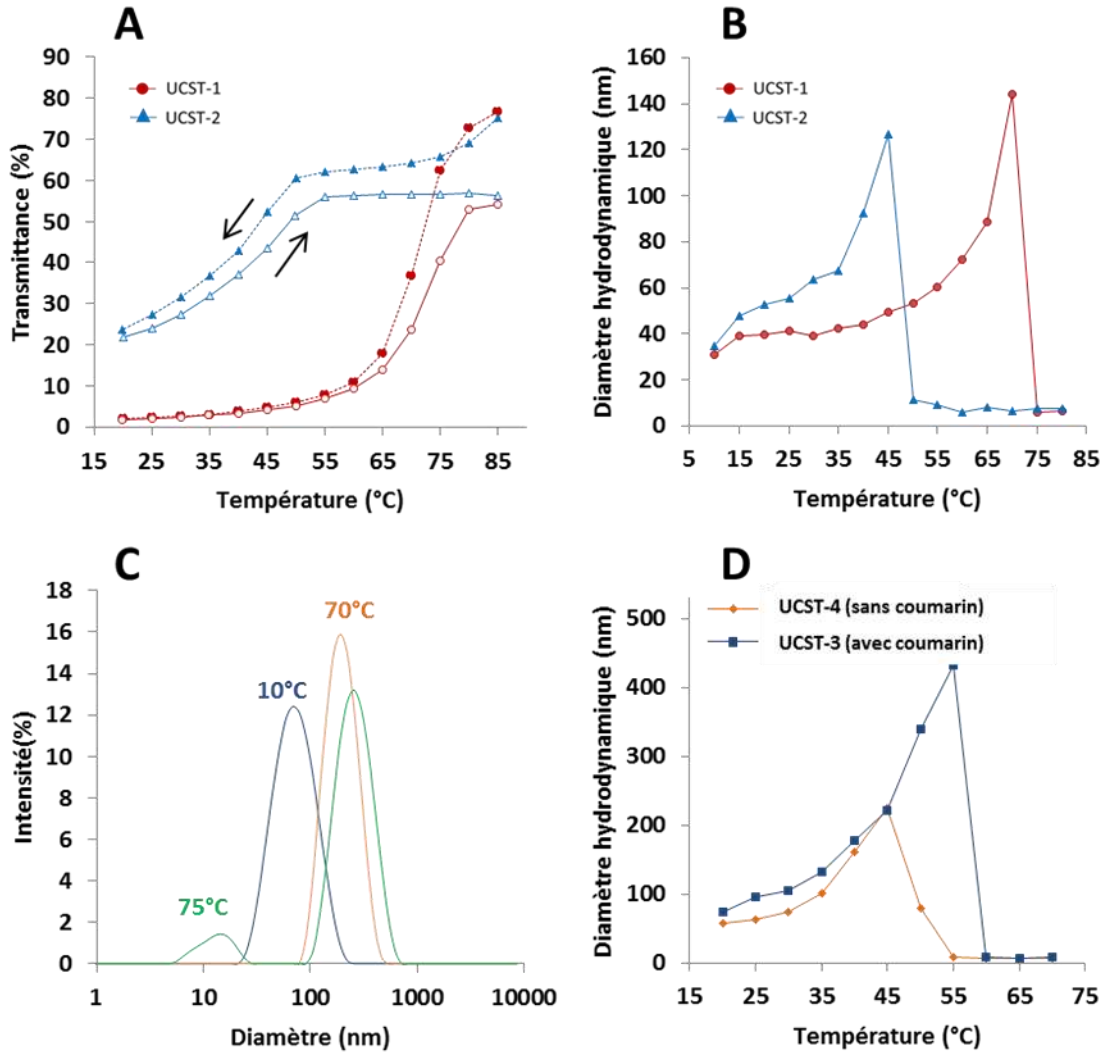


Figure 45. (A) Variation de la transmittance avec la température au cours d'un cycle de refroidissement-chauffage pour les échantillons UCST-1 et UCST-2 dans l'eau à 1 wt%. (B) Variation du diamètre hydrodynamique avec la température lors du chauffage pour les échantillons UCST-1 et UCST-2 dans l'eau à 1 wt%. (C) Distribution des tailles pour l'échantillon UCST-1 dans l'eau à 1 wt% à 10, 70 et 75°C. (D) Variation du diamètre hydrodynamique avec la température lors du chauffage pour les échantillons UCST-3 (avec coumarine) et UCST-4 (sans coumarine) dans l'eau à 1 wt%.

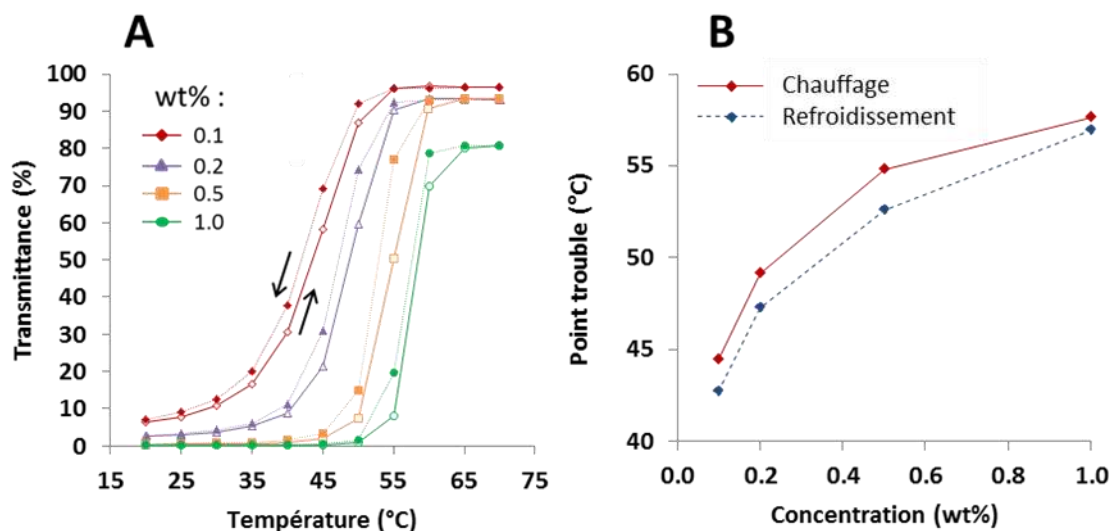


Figure 46. (A) Variation de la transmittance avec la température lors d'un cycle de refroidissement-chauffage pour différentes concentrations en copolymère UCST-3 dans l'eau. (B) Variation de la température de point trouble en fonction de la concentration en copolymère UCST-3 dans l'eau lors d'un cycle de refroidissement-chauffage.

L'effet de la concentration en copolymère sur le comportement thermosensible a également été étudié par diffusion dynamique de la lumière. La **Figure 47A** montre la variation du diamètre hydrodynamique avec la température lors du chauffage pour différentes concentrations en copolymère. Il semblerait que la concentration en copolymère affecte fortement le comportement thermosensible des particules. Pour une concentration de 0,01 wt%, le diamètre hydrodynamique ne semble pas varier significativement avant la température de transition de phase. En revanche, une fois cette dernière atteinte, les particules se dissocient complètement. Pour les concentrations comprises entre 0,1 et 0,7 wt%, le diamètre augmente graduellement pour atteindre des valeurs maximales de diamètre comprises entre 160 et 190 nm. Puis le diamètre chute brutalement au passage de la température de transition de phase, conséquence de la dissociation des micelles. Enfin, pour la concentration de 1 wt%, la tendance observée est identique à celle observée pour les concentrations de 0,1 à 0,7 wt%. Toutefois, le diamètre atteint juste avant la dissociation des particules est beaucoup plus élevé avec une valeur d'environ 430 nm, correspondant à une variation de volume avoisinant les 200 fois. La **Figure 47B** reporte la variation du

diamètre maximal atteint juste avant la dissociation en fonction de la concentration en copolymère. Il est à noter que les températures de transition de phase observées par mesures de transmittance et par diffusion dynamique de la lumière sont en bon accord.

Concernant la variation de l'indice de polydispersité, les valeurs sont comprises entre 0,05 et 0,15 avant les diverses températures de transition, démontrant une dispersité étroite des tailles. En revanche, lorsque la température de transition est atteinte et dépassée, les valeurs d'indice de polydispersité augmentent fortement démontrant le caractère polydisperse de l'échantillon.

3.3.3. Origines physiques de l'augmentation de volume

Des mesures de diffusion des rayons-X aux petits angles ont été réalisées afin de vérifier les observations obtenues par diffusion dynamique de la lumière et particulièrement cette forte augmentation de taille avec la température. Ces mesures ont été effectuées en utilisant le copolymère UCST-1 du **Tableau 8**. Puisque nos échantillons ne possèdent aucun atome lourd, ils diffusent très peu le rayonnement. Par conséquent, il est nécessaire de travailler à forte concentration afin d'obtenir suffisamment de signal. Ainsi, la concentration en copolymère utilisée pour ces mesures était de 5 wt% dans l'eau. Les intensités diffusées ont été enregistrées entre 0,1 et 3,0 degrés à 20, 40 et 60°C, comme l'illustre la **Figure 48A**. À partir de ces courbes, les fonctions de distribution de paires d'électrons ont été obtenues. Ces fonctions, reportées à la **Figure 48C**, apportent deux informations pertinentes pour notre étude⁸⁷. La première concerne la morphologie des particules. En effet, la forme de la courbe obtenue nous renseigne sur la morphologie des particules. Quelque soit la température, une courbe possédant une allure de « cloche » est observée. Ces allures sont caractéristiques d'une morphologie sphérique. Les clichés réalisés en microscopie électronique à transmission confirment ce résultat (**Figure 48B**).

La seconde information concerne la taille des particules. En effet, le recoupement des fonctions de distribution de paires d'électrons avec l'axe des abscisses, correspond à la taille des particules. Il semblerait que pour cette concentration en copolymère, les tailles obtenues à 20 et 40°C ne soient pas significativement différentes et soient d'environ 65 nm. En revanche, à 60°C, la taille des particules atteint une valeur proche de 135 nm. Les

mesures de diffusion des rayons-X aux petits angles appuient donc les résultats obtenus par diffusion dynamique de la lumière.

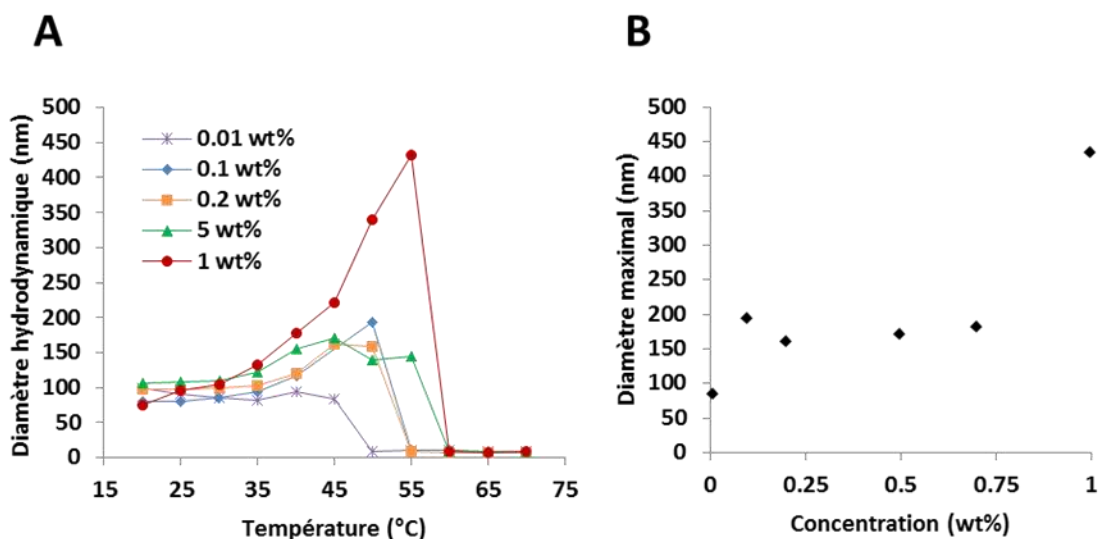


Figure 47. (A) Variation du diamètre hydrodynamique avec la température lors du chauffage pour différentes concentrations en copolymère UCST-3 dans l'eau. (B) Variation du diamètre maximal atteint juste avant la dissociation des particules en fonction de la concentration en copolymère UCST-3 dans l'eau.

Ces premiers résultats confirment le comportement de type UCST des particules. De plus, les mesures de diffusion dynamique de la lumière et de diffusion des rayons-X aux petits angles démontrent une augmentation de taille des particules par augmentation de la température. Mise à part quelques exemples, il est rare d'observer sans ambiguïté une augmentation marquée du volume avec la température pour des micelles de type UCST. Généralement, deux tendances sont observées. Dans le premier cas, à basse température, les particules sont agrégées et leur état d'agrégation diminue par augmentation de la température. Ceci a pour conséquence une diminution graduelle du diamètre avec la température jusqu'à la température de transition de phase à partir de laquelle, toutes les particules sont entièrement dissociées. Dans le second cas, le diamètre hydrodynamique ne varie pas significativement avant d'atteindre la température de transition de phase.

Si les mesures précédentes ont permis de constater une augmentation de volume des particules, elles n'ont pas permis d'élucider le(s) origine(s) de cette augmentation de taille. Plusieurs phénomènes pourraient expliquer ces observations, tels qu'un gonflement des particules par une entrée d'eau, une agrégation ou encore une réorganisation des micelles. Afin d'étudier ces différentes possibilités, des analyses complémentaires ont été menées.

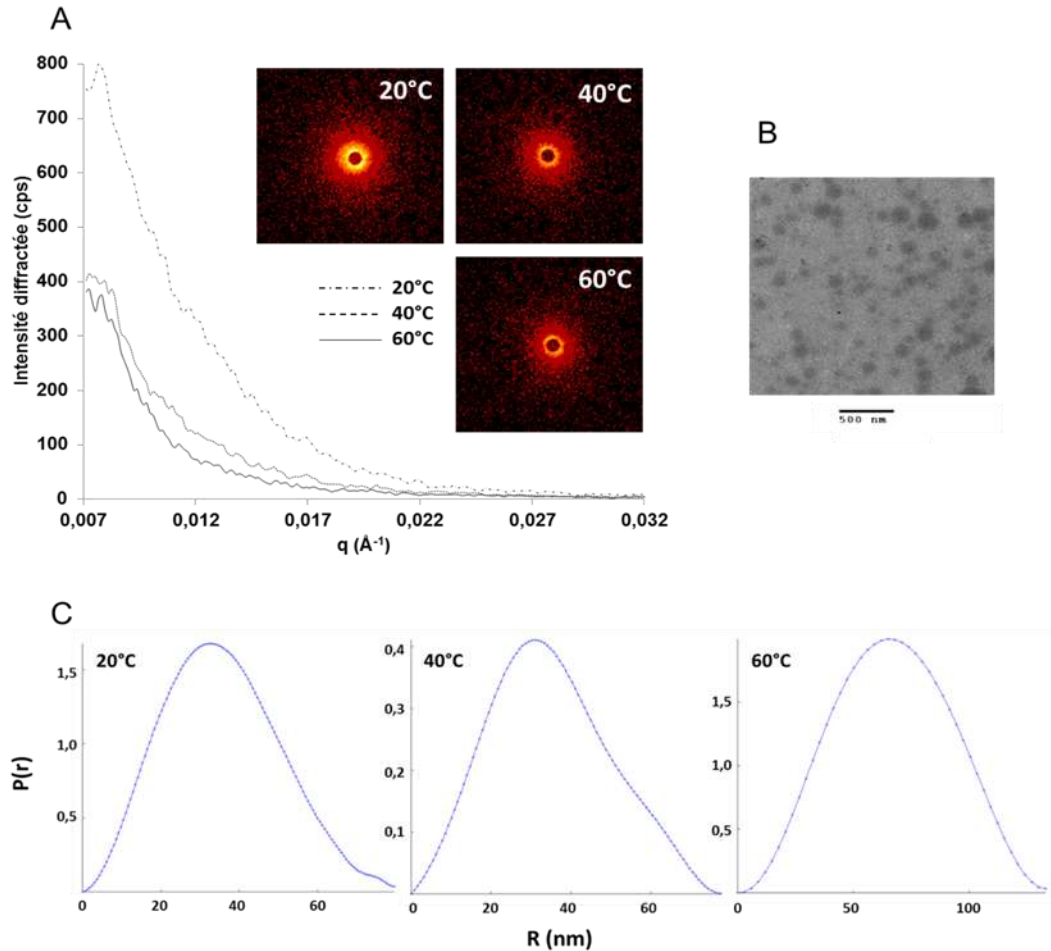


Figure 48. (A) Intensités diffusées des rayons-X mesurées entre 0,1 et 3,0 degrés pour le copolymère UCST-1 à 5 wt% mg/mL dans l'eau à 20, 40 et 60°C. (B) Morphologie des particules à 0,1 wt% observée par microscopie électronique à transmission à température ambiante (UCST-3). (C) Fonctions de distribution des paires d'électrons, extraites à partir des mesures d'intensités diffusées en fonction de l'angle pour le copolymère UCST-1 à 5 wt% dans l'eau à 20, 40 et 60°C.

L'intensité de la lumière diffusée par les particules et la viscosité spécifique ont été étudiées en fonction de la température. La **Figure 49A** reporte de nouveau la variation du diamètre hydrodynamique avec la température pour le copolymère UCST-3 pour les trois concentrations suivantes : 0,01, 0,1 et 1 wt%. Toutefois, sur le même graphique est également représentée la variation de l'intensité diffusée en fonction de la température pour ces trois concentrations. Il semblerait que quelque soit la concentration, l'intensité diffusée diminue lorsque la température augmente, puis semble se stabiliser suite à la dissociation des particules. Des mesures de viscosité spécifique ont également été menées et les résultats sont représentés à la **Figure 49B**. Il semblerait que la viscosité spécifique augmente linéairement jusqu'à 49,6°C puis se stabilise. Au-dessus de cette température, les particules sont dissociées. Ainsi, les interactions entre le copolymère et le solvant ne varient plus significativement, expliquant que la viscosité de la solution de polymère évolue de la même façon que celle du solvant pur. En revanche, en-dessous de 49,6°C, la viscosité spécifique est plus faible. Ceci est logique puisque l'auto-assemblage des copolymères sous forme de particules conduit à réduire les interactions avec le solvant. Toutefois, l'augmentation graduelle de la viscosité spécifique avec la température démontre que les interactions entre le copolymère et le solvant augmentent. Ces deux résultats peuvent s'expliquer au travers de deux contributions. La première contribution est une diminution de la concentration en particules. En effet, lorsque la température augmente, une partie des chaînes de copolymères participant aux auto-assemblages retournent en solution. Ceci est en accord avec les principes de bases du diagramme de phase des polymères possédant une UCST. Le retour d'une partie des chaînes de copolymères conduirait à augmenter la viscosité spécifique et à diminuer l'intensité diffusée puisque la concentration en particules deviendrait plus faible. C'est ce que K. E. B. Doncom *et collab.* ont observé par l'étude du comportement thermosensible de micelles UCST par diffusion dynamique de la lumière et par diffusion des rayons-X aux petits angles⁸⁸. Leurs mesures de SAXS ont démontré que lorsque la température augmente, le ratio entre le nombre de micelles et le nombre d'unimères diminue (**Figure 50B**). En parallèle, ils ont observé que l'intensité de la lumière diffusée diminuait par augmentation de la température telle que l'illustre la **Figure 50C**. D'ailleurs, nos mesures de SAXS (**Figure 48**) montrent une diminution de l'intensité

diffusée entre 20 et 40°C alors que la taille des particules reste similaire. Ceci témoigne de la solubilisation d'une partie du polymère par augmentation de la température.

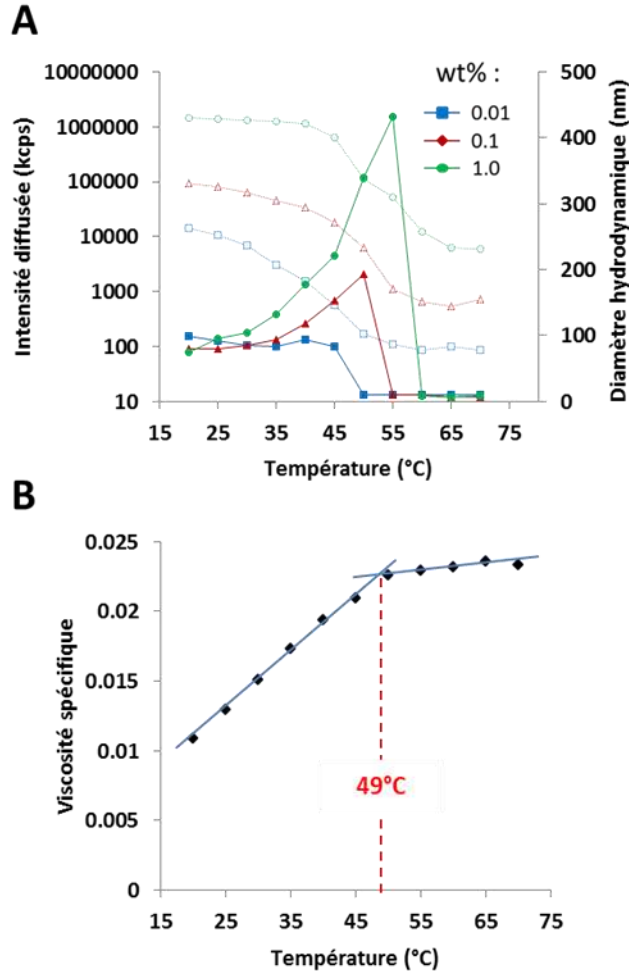


Figure 49. (A) Variation du diamètre hydrodynamique (symboles fermés) et de l'intensité de la lumière diffusée (symboles ouverts) avec la température pour le copolymère UCST-3 à 0,01, 0,1 et 1 wt% dans l'eau. (B) Variation de la viscosité spécifique avec la température pour le copolymère UCST-3 à 0,1 wt% dans l'eau.

La seconde contribution expliquant les résultats de la **Figure 49** serait un gonflement en eau des particules par augmentation de la température. L'expansion de volume des particules conduirait à l'augmentation des interactions entre le solvant et les particules, résultant d'une élévation de la viscosité spécifique. De plus, l'augmentation du volume des

particules par gonflement en eau expliquerait également la diminution de l'intensité diffusée puisqu'en gonflant, l'indice de réfraction des particules diminuerait. En effet, lorsque la densité massique des particules varie par gonflement ou par effondrement, leurs propriétés optiques varient et particulièrement leur indice de réfraction. Par exemple, pour des nanogels de PNIPAAm, il a été démontré que l'indice de réfraction de la suspension de nanoparticules augmente brusquement au passage de la température de transition (**Figure 51B**)^{89,90}. Cette augmentation de l'indice de réfraction s'explique par l'augmentation de la compacité des particules dont le volume diminue par déshydratation (**Figure 51A**). Ainsi, malgré que les particules soient plus petites, l'intensité diffusée augmente avec la température comme le montre la **Figure 51D**.

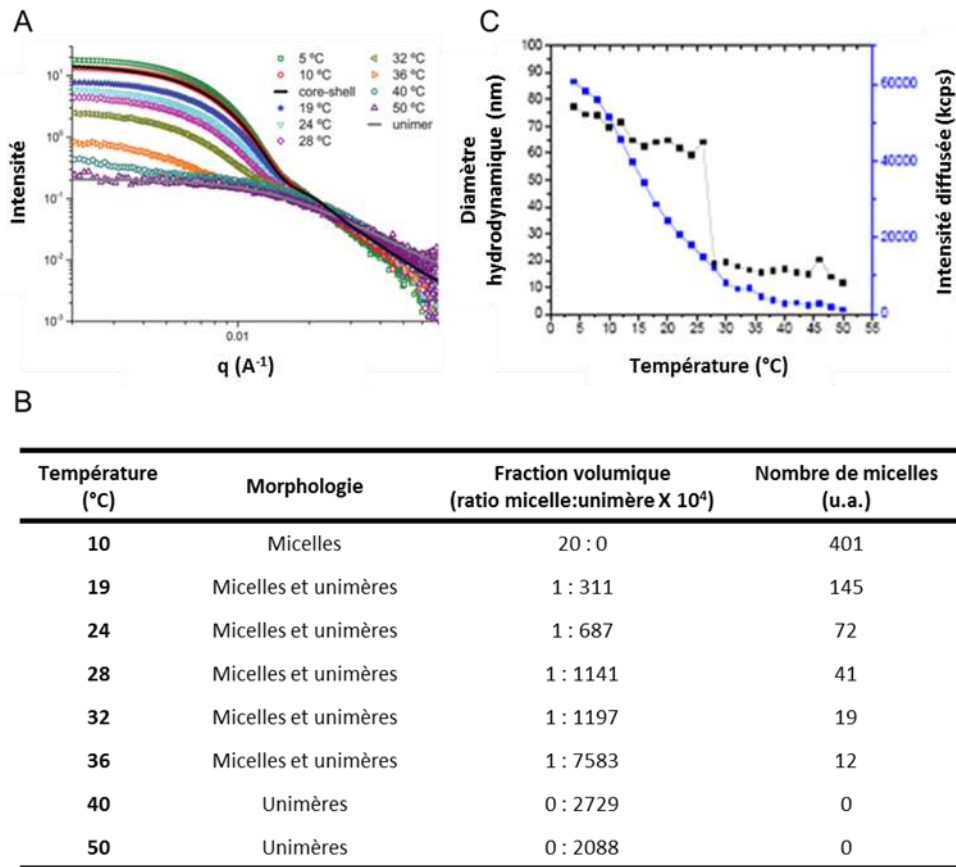


Figure 50. (A) Intensité des rayons-X diffusée en fonction de l'angle et de la température pour des micelles UCST. (B) Évolution du ratio micelles/unimères en fonction de la température pour des micelles UCST. (C) Variation du diamètre hydrodynamique et de l'intensité de la lumière diffusée en fonction de la température pour des micelles UCST. Les figures sont toutes extraites de la publication de K. Doncom *et collab.*²⁴.

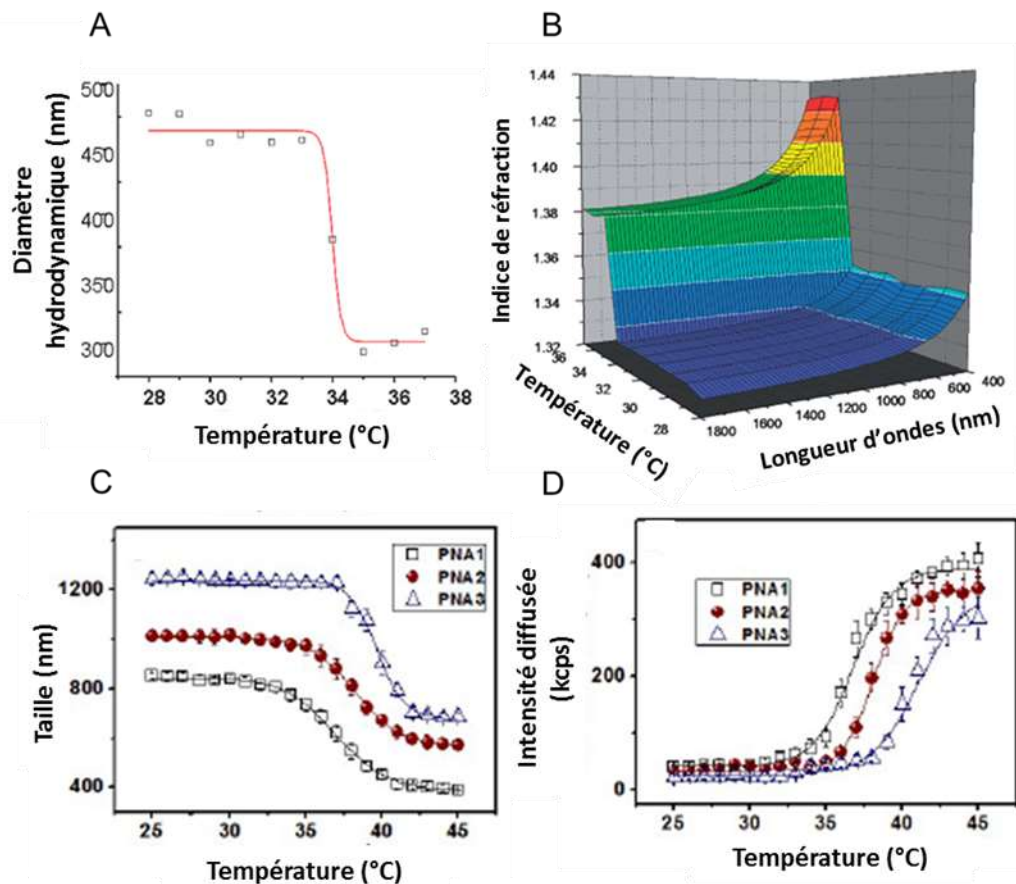


Figure 51. (A) Variation du diamètre hydrodynamique en fonction de la température de nanogels de PNIPAAm. (B) Variation de l'indice de réfraction d'une suspension de nanogel de PNIPAAm en fonction de la température et de de la longueur d'onde du faisceau incident. Variation de (C) la taille et de (D) l'intensité diffusée avec la température de microparticules LCST Les figures A et B sont extraites de la publication de B. Garner *et collab.*⁹⁰.

Finalement l'étude, en parallèle, de l'évolution du diamètre hydrodynamique et de l'intensité diffusée en fonction de la température apporte des informations sur la compacité des particules. Dans notre étude, une augmentation de volume, accompagnée d'une diminution de l'intensité diffusée serait les conséquences d'un gonflement des particules en eau. A. Palanisamy *et collab.* ont étudié le comportement thermosensible de films minces de micelles UCST déposées sur une surface de silicium en utilisant la méthode de

couches successives (« *layer-by-layer* »)⁹¹. La **Figure 52**, extraite de l'étude de A. Palanisamy *et collab.*, montre une augmentation de l'épaisseur de la couche du film par augmentation de la température, résultant de l'hydratation des micelles UCST. Ils ont également montré que l'indice de réfraction diminue avec augmentation de la température.

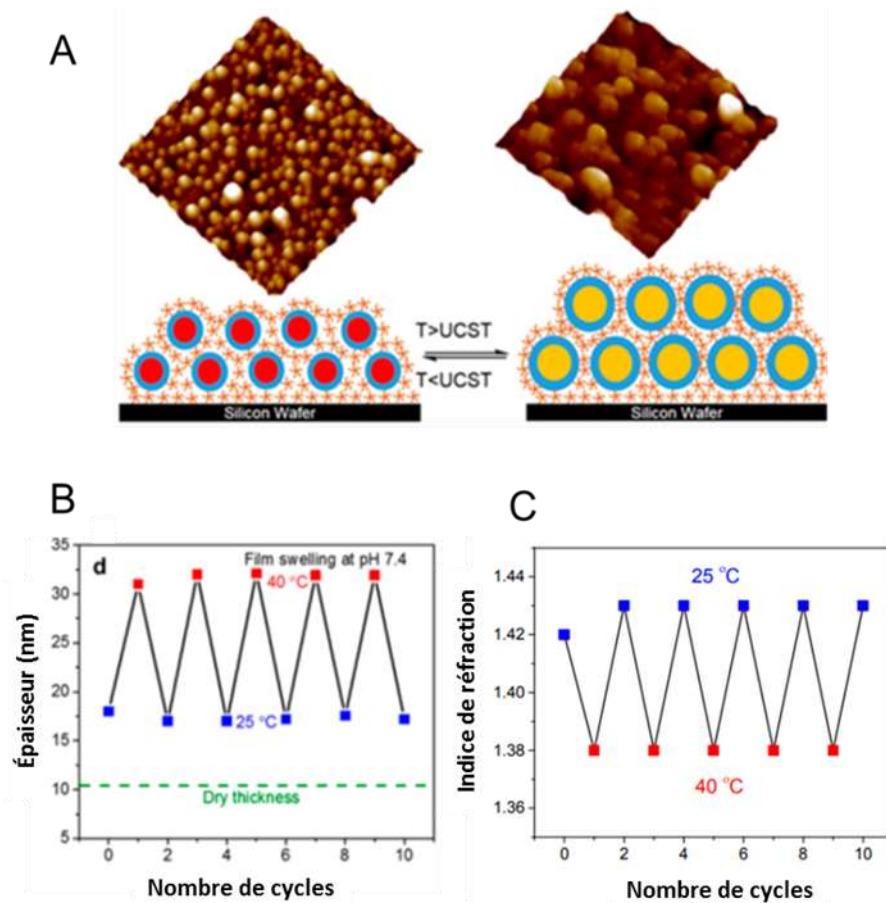


Figure 52. (A) Images obtenues par microscopie de force atomique d'une surface de silicium recouverte par un film de nanomicelles UCST déposées par la méthode « *layer-by-layer* » avant et après la température de transition de phase. (B) Évolution de l'épaisseur du film lors de plusieurs cycles successifs entre 25 et 40 °C. (C) Variation de l'indice de réfraction du film en fonction de la température. Les figures sont extraites de la publication de A. Palanisamy *et collab.*⁹¹.

Finalement, le mécanisme hypothétique expliquant la forte variation de volume des particules, peut s'expliquer au travers de la **Figure 53**.

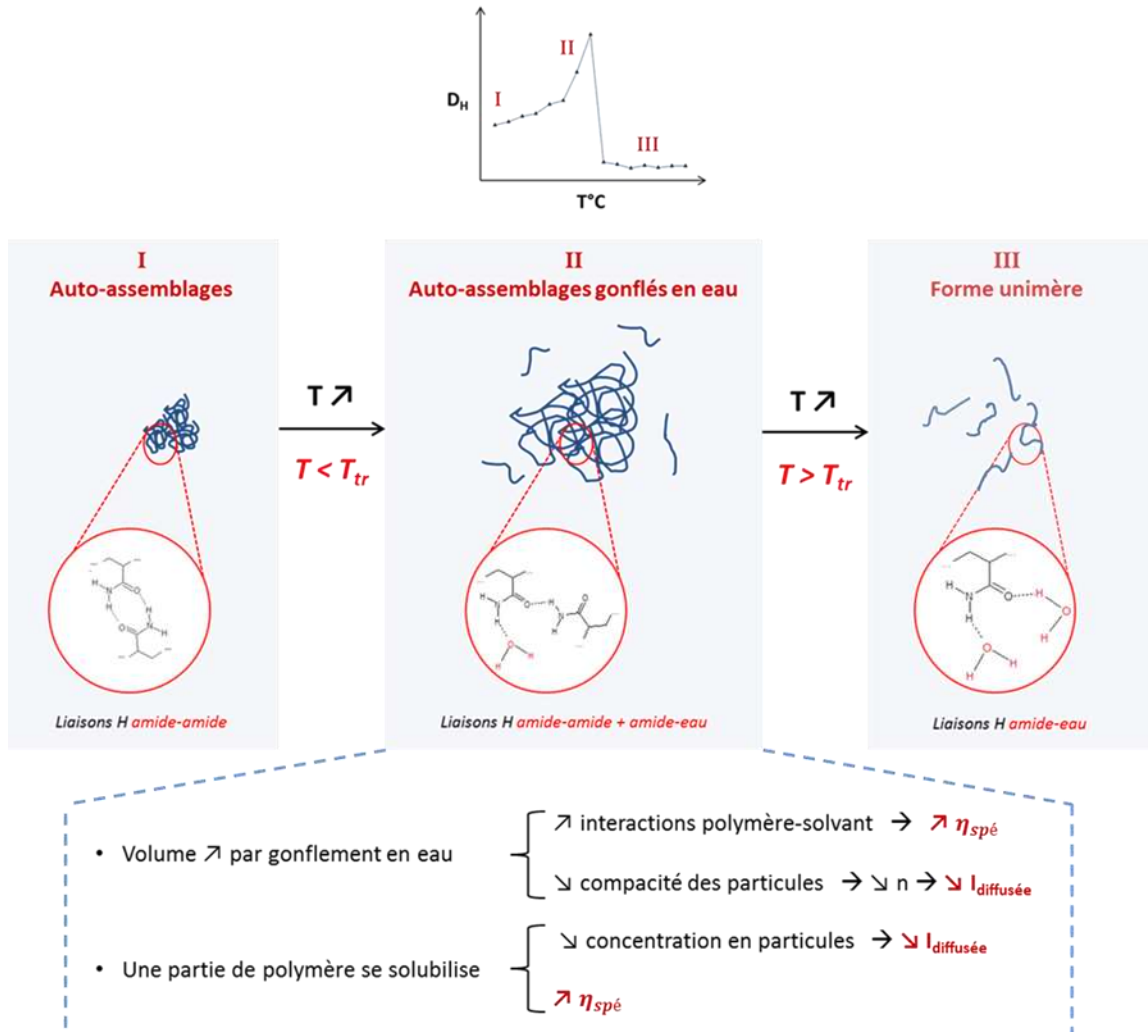


Figure 53. Hypothèse de mécanisme expliquant l'augmentation de volume observée pour les particules à base des copolymères UCST-Y.

À basse température, les liaisons hydrogènes entre groupements amides sont privilégiées expliquant la formation des auto-assemblages sous forme de nanoparticules. Lorsque la température augmente (Phase II sur la **Figure 53**), une partie des liaisons hydrogènes entre groupements amides sont remplacées par des liaisons hydrogènes entre les fonctions amides et les molécules d'eau, résultant du retour d'une partie du copolymère en solution.

Ceci a pour conséquence d'augmenter la viscosité spécifique telle qu'il a été démontré à la **Figure 49B**. Ceci a également pour conséquence de diminuer la concentration en particules, conduisant à une diminution de l'intensité diffusée, tel qu'il a été démontré par diffusion dynamique de la lumière et par diffusion des rayons-X aux petits angles. De plus, les particules restantes augmentent leur volume par entrée d'eau à l'intérieur du réseau enchevêtré. Ce gonflement des particules conduirait aux mêmes conséquences sur la viscosité spécifique et sur les intensités diffusées. Enfin, une fois la température de transition dépassée (phase III de la **Figure 53**), les liaisons hydrogènes entre fonctions amides et l'eau sont privilégiées conduisant à la dissociation complète des particules.

Cette hypothèse de mécanisme, et particulièrement l'entrée d'eau, a été vérifiée par des mesures complémentaires en substituant l'eau par de l'eau deutérée ou par des solutions aqueuses de thiocyanate de sodium à différentes concentrations. Pour ces mesures supplémentaires, le copolymère UCST-2 a été utilisé.

La substitution du solvant est une méthode régulièrement utilisée pour mettre en évidence les types d'interactions mises en jeu. Les **Figures 54A** et **54B** représentent respectivement, les variations en fonction de la température, de la transmittance et du diamètre hydrodynamique pour UCST-2 à une concentration de 1 wt% dans l'eau, l'eau deutérée et dans des solutions aqueuses de NaSCN à diverses concentrations molaires.

La substitution de l'eau par l'eau deutérée révèle une augmentation de la température de transition de phase du copolymère tribloc. Les liaisons O-D...O-D sont plus énergétiques dans D₂O que les liaisons O-H...O-H dans H₂O. Ainsi le remplacement de liaisons hydrogènes entre deux fonctions amides C=O...H-N par des liaisons hydrogènes entre une fonction amide et une molécule d'eau deutérée C=O...D-O et N-H...O-D nécessite plus d'énergie, conduisant à l'augmentation de la température de transition de phase des polymères UCST. Il est à noter que l'effet de la concentration en copolymère dans l'eau deutérée a également été étudié. Les tendances de la **Figure 55** démontrent des comportements similaires à ceux observés lorsque le copolymère est dispersé dans l'eau.

Inversement, la substitution avec des solutions aqueuses de NaSCN conduit à diminuer la température de transition de phase des particules telles que les mesures de transmittance (**Figure 54A**) et de diffusion dynamique de la lumière (**Figure 54B**) le montrent. Cette diminution de la température de transition est d'autant plus marquée que la concentration en NaSCN est élevée (**Figure 56**). Selon les séries lyotropiques, ou aussi appelées les séries de Hofmeister, SCN⁻ est un fort anion chaotrope qui perturbe la structure de l'eau et les liaisons hydrogènes entre les chaînes de macromolécules. Les anions chaotropes ont donc pour effet de favoriser la solubilisation des macromolécules. Par des mesures de diffusion statique de la lumière, E. Krasovitski *et collab.* ont démontré qu'en-dessous de la température de transition de phase, le second coefficient du viriel du PNIPAAm dans une solution aqueuse de NaSCN est supérieur à celui de PNIPAAm dans l'eau pure (**Figure 57**)⁵⁵. Ceci démontre que la solution de NaSCN est un meilleur solvant que l'eau. Cela a pour conséquence d'augmenter la température de transition de phase des polymères possédant une LCST. Et inversement de diminuer la température de transition de phase des polymères UCST. On peut également noter que pour une température inférieure à la transition de phase, la taille des particules est plus grande lorsque la concentration en NaSCN augmente (**Figure 54B**). Par exemple à 15°C, la taille des particules dans l'eau est d'environ 50 nm, tandis que dans les solutions de NaSCN à 0,1 et 0,2 M, respectivement, les diamètres hydrodynamiques sont de 75 nm et 160 nm. E. Krasovitski *et collab.* ont également démontré que les rayons de giration à 18°C de PNIPAAm dans l'eau et dans la solution de NaSCN sont respectivement 30,4 nm et 32,8 nm⁵⁵. Dans la solution de NaSCN, la taille plus élevée des particules s'expliquerait par le fait que le NaSCN perturbe les liaisons hydrogènes intramoléculaires. Il en résulte que les particules sont moins compactes dans le NaSCN que dans l'eau (**Figure 57**).

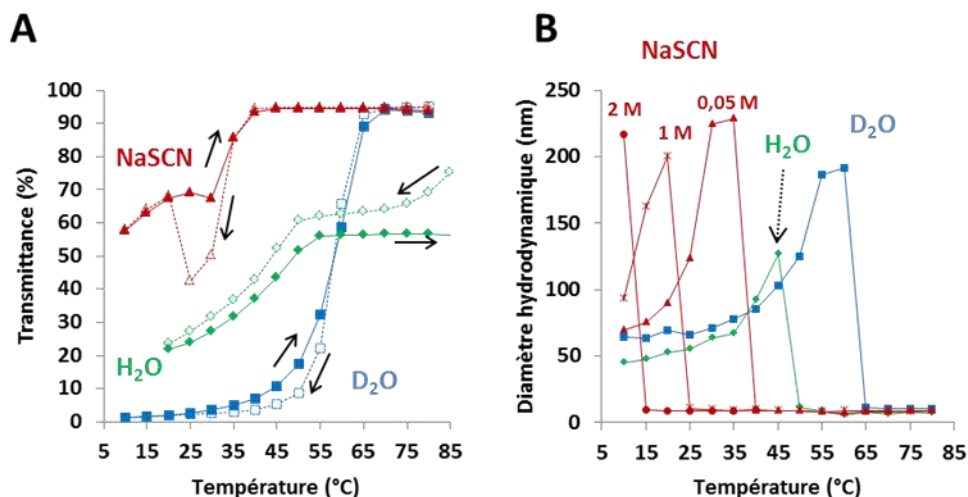


Figure 54. (A) Variation de la transmittance avec la température lors d'un cycle de chauffage-refroidissement pour le copolymère UCST-2 à 1 wt% dans l'eau, l'eau deutérée et une solution aqueuse de NaSCN à 0,05 M. (B) Variation du diamètre hydrodynamique avec la température lors du chauffage pour le copolymère UCST-2 à 1 wt% dans l'eau, l'eau deutérée et différentes solutions aqueuses de NaSCN.

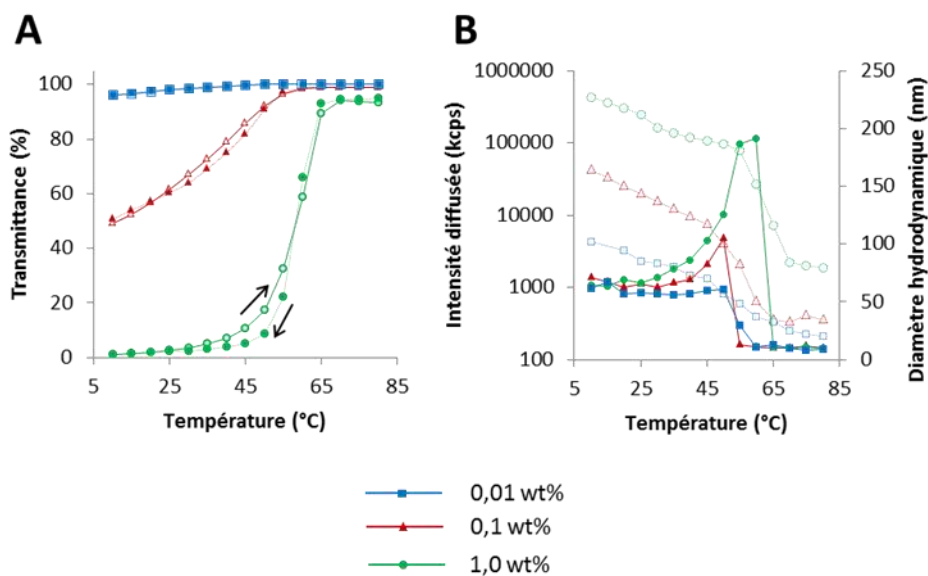


Figure 55. (A) Variation de la transmittance avec la température lors d'un cycle de chauffage-refroidissement pour le copolymère UCST-2 à 0,01 - 0,1 - 1 wt% dans l'eau deutérée. (B) Variation du diamètre hydrodynamique (trait plein - symboles fermés) et de l'intensité de la lumière diffusée (trait pointillé - symboles ouverts) avec la température lors du chauffage pour le copolymère UCST-2 à 0,01 - 0,1 - 1 wt% dans l'eau deutérée.

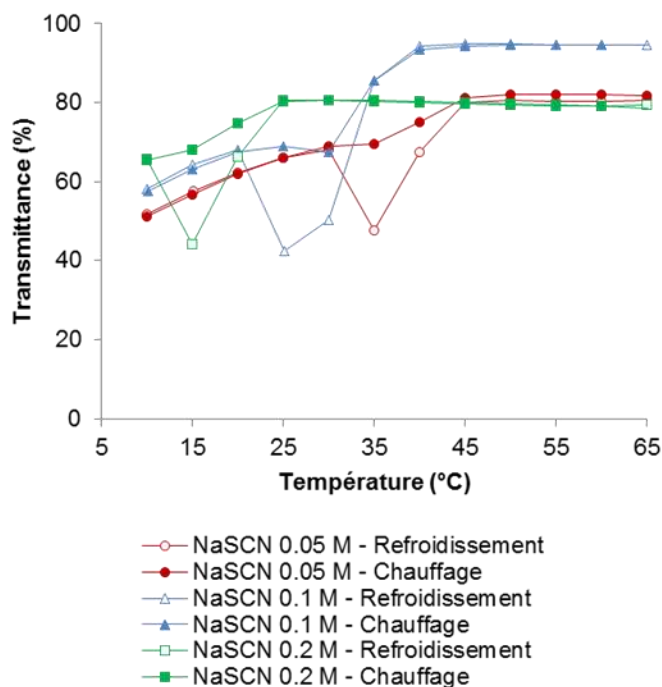


Figure 56. Variation de la transmittance avec la température lors d'un cycle de chauffage-refroidissement pour le copolymère UCST-2 à 1 wt% dans des solutions aqueuses de différentes concentrations en NaSCN.

Des mesures de fluorescence ont également été réalisées afin d'appuyer l'hypothèse de gonflement par entrée d'eau au sein des particules. Pour cela, la fluorescence du Nile Red chargé dans les micelles (UCST-3 à 0,1 wt%) a été étudiée en fonction de la température. Le Nile Red est une sonde fluorescente connue pour être très sensible à de faibles variations de polarité de son environnement. En effet, un décalage du spectre vers les basses longueurs d'ondes, accompagné d'une augmentation de l'intensité de fluorescence est observé lorsque la polarité diminue. Et vis-versa⁹². Ces tendances sont illustrées à la **Figure 58**. Ainsi, la variation de l'intensité de fluorescence et la variation du centre de gravité du spectre de Nile Red ont été étudiées en fonction de la température. Il est à noter que l'étude du centre de gravité est plus judicieuse par rapport à l'étude de la longueur d'onde atteinte pour le maximum d'intensité de fluorescence λ_{\max} . En effet, l'étude de λ_{\max} ne tient pas compte de l'apparition ou la disparition de bandes ou encore l'évolution d'un épaulement dans le spectre⁹³. En revanche, le calcul du centre de gravité du spectre est très sensible à ce type de variations. Le centre de gravité d'un spectre est donné par la relation suivante⁹⁴ :

$$\lambda_{CG} = \frac{\sum_i \lambda_i I_i}{\sum_i I_i} \quad [37]$$

où I_i représente l'intensité de fluorescence à la longueur d'onde λ_i .

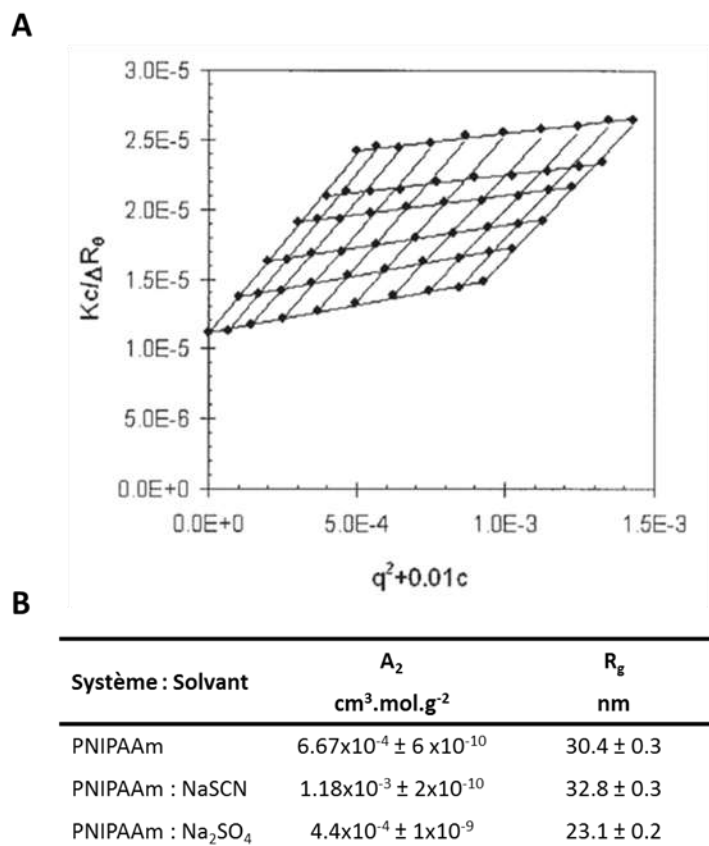


Figure 57. (A) Zimm-plot pour du PNIPAAm dissout dans une solution aqueuse de NaSCN à 18°C. (B) Valeurs du second coefficient du viriel et du rayon de giration pour le PNIPAAm dissous dans différents solvants. Les figures sont extraites de la publication de E. Krasovitski *et collab.*⁵⁵.

Les **Figures 59B et 59C** représentent respectivement la variation du centre de gravité et la variation de l'intensité de fluorescence de Nile Red en fonction de la température pour trois conditions :

- Nile Red au contact de l'eau pure. Il s'agit de la condition témoin d'un environnement très polaire.

- Nile Red au contact du copolymère PDMA-2 possédant un caractère plus hydrophile que UCST-3 mais plus hydrophobe que l'eau pure.
- Nile Red au contact des micelles (UCST-3).

Quelque soit la température, la longueur d'onde du centre de gravité suit la tendance suivante :

$$\lambda_{CG} (\text{NR} + \text{eau}) > \lambda_{CG} (\text{NR} + \text{PDMA-2}) \gg \lambda_{CG} (\text{NR} + \text{UCST-3})$$

Tandis que l'intensité de fluorescence suit la tendance inverse :

$$I_{\text{Fluo}} (\text{NR} + \text{eau}) < I_{\text{Fluo}} (\text{NR} + \text{PDMA-2}) < I_{\text{Fluo}} (\text{NR} + \text{UCST-3})$$

Ces résultats montrent une intensité de fluorescence plus importante et un centre de gravité plus faible pour le Nile Red au contact du copolymère UCST-3. Ceci démontre que le Nile Red est bien au contact avec le bloc de PAAm-co-AN qui possède une nature plus hydrophobe. Ainsi, ce type de micelles est capable de solubiliser des composés très hydrophobes tels que Nile Red.

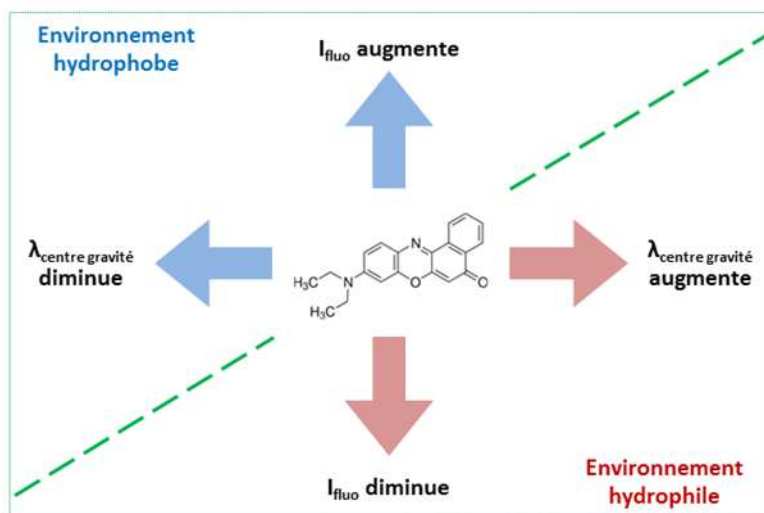


Figure 58. Évolution du centre de gravité et de l'intensité de fluorescence du spectre de Nile Red généralement observée lors de variation de la polarité de l'environnement.

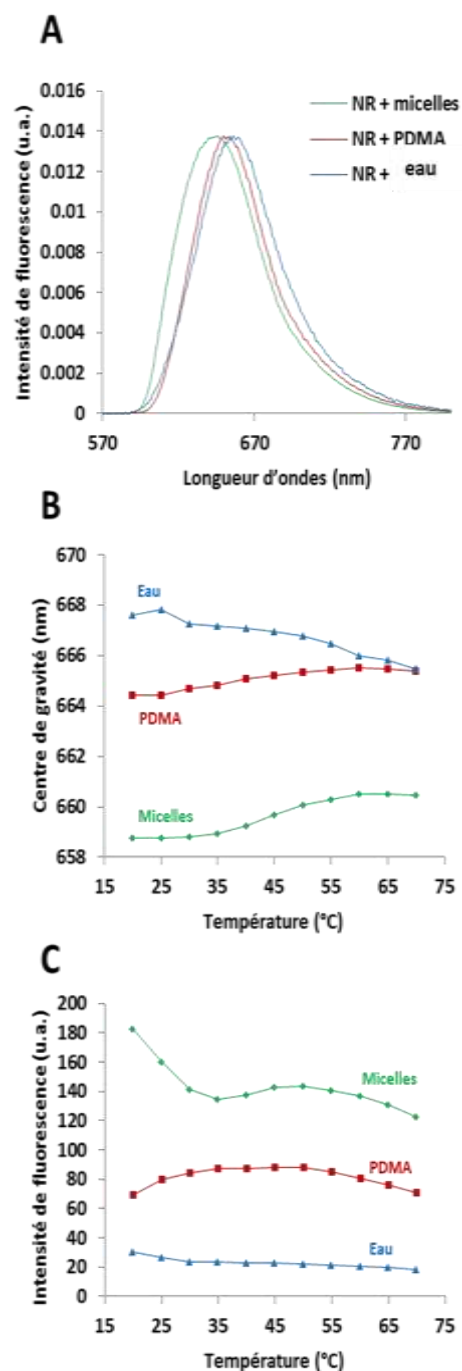


Figure 59. (A) Spectres de fluorescence du Nile Red (intensités normalisées) au contact de l'eau, du PDMA-2 et de UCST-3 à 20°C. (B) Variation du centre de gravité du spectre de Nile Red au contact de l'eau, de PDMA-2 et de UCST-3 en fonction de la température. (C) Variation de l'intensité de fluorescence de Nile Red au contact de l'eau, de PDMA-2 et de UCST-3 en fonction de la température.

Les **Figures 60A et 60B** représentent respectivement la variation du centre de gravité de l'intensité de fluorescence avec la température pour le Nile Red au contact de UCST-3. Sur les mêmes graphiques sont représentées également les variations du diamètre hydrodynamique des particules contenant ou non le Nile Red en fonction de la température. Ces observations permettent de faire une corrélation entre les tendances observées lors des mesures de fluorescence et les variations de volume des particules.

Tout d'abord, les mesures de diffusion de la lumière montrent que les particules contenant le Nile Red sont plus volumineuses à basses températures, démontrant la solubilisation de Nile Red. Toutefois, malgré le fait que la température de transition apparaisse dans la même gamme de température, il semblerait que le diamètre atteint juste avant la dissociation des particules soit légèrement inférieur pour les particules chargées en Nile Red. Peut-être que la nature hydrophobe du Nile Red maintient les particules plus compactes juste avant la dissociation.

Il est possible de distinguer trois zones de températures distinctes :

- De 20 à 30°C, le centre de gravité ne varie pas de façon marquée tandis que l'intensité de fluorescence diminue. Concernant la variation du diamètre hydrodynamique, celui-ci augmente très légèrement, mais il est probable que cette faible augmentation ne soit pas suffisante pour changer de façon significative l'environnement de Nile Red. C'est ce qui expliquerait les évolutions respectives du centre de gravité du spectre et de l'intensité de fluorescence.
- De 30 à 55°C, le centre de gravité augmente de façon significative passant de 658,8 à 660,3 nm. C'est dans cette gamme de températures que le diamètre hydrodynamique augmente le plus. L'entrée d'eau dans les particules modifie ainsi l'environnement du Nile Red en devenant plus hydrophile, expliquant le décalage du spectre vers les hautes longueurs d'ondes.

Concernant l'intensité de fluorescence, celle-ci semble varier que très légèrement alors que l'on s'attendrait à une forte diminution de l'intensité de fluorescence. Il est possible qu'une partie du Nile Red non solubilisé à l'intérieur des particules entrent dans les particules lorsque les particules se gonflent. Ainsi la concentration

- en Nile Red dans les particules serait plus importante qu'initialement, expliquant une intensité de fluorescence plus élevée que celle attendue.
- De 55 à 70°C, les micelles sont totalement dissociées. Le centre de gravité du spectre reste relativement constant puisque l'environnement du Nile Red ne varie plus significativement. L'intensité de fluorescence diminue. Toutefois, une extinction de la fluorescence était attendue. Or comme la Figure le montre, l'intensité de fluorescence reste relativement élevée même après dissociation des micelles. Il est probable que le Nile Red reste au contact du copolymère aidant ainsi sa solubilisation.

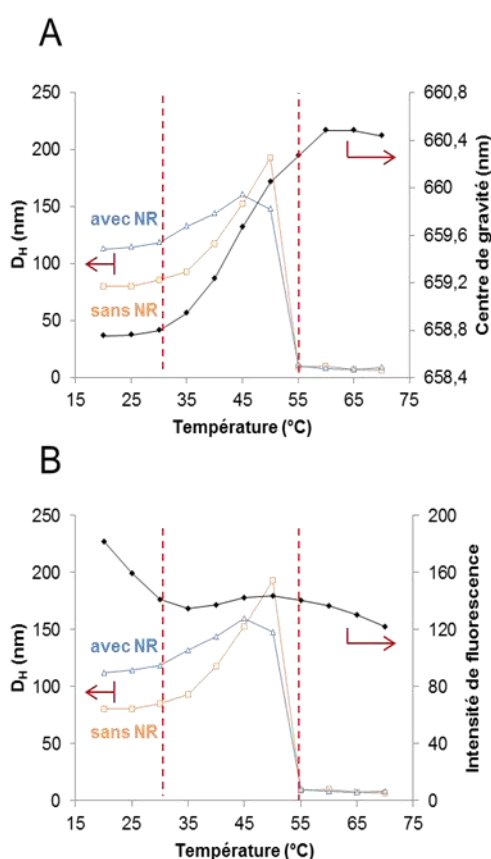


Figure 60. (A) Variation du centre de gravité du spectre de Nile Red et des diamètre hydrodynamiques des particules chargées ou non avec Nile Red en fonction de la température. (B) Variation de l'intensité de fluorescence de Nile Red et des diamètres hydrodynamiques des particules chargées ou non avec Nile Red en fonction de la température.

Pour conclure, il a été démontré que l'augmentation de volume s'explique principalement par l'hydratation du bloc central de PAAm-co-AN, conduisant à un gonflement des nanoparticules. En revanche, il est surprenant de ne pas rencontrer dans la littérature plus d'études reportant ce type de résultats. Dans le paragraphe suivant, nous allons tenter de comprendre et comparer les différentes tendances observées dans la littérature (**Figure 29**).

3.3.4. Comparaison avec les autres systèmes rapportés dans la littérature

Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer les différents comportements thermosensibles observés. Ces différents comportements pourraient être dus :

- À la structure dibloc/tribloc des copolymères
- À la nature des agents RAFT utilisés
- Aux conditions expérimentales : solvant, concentration, ...

Ainsi, les deux premiers points vont être vérifiés en réalisant des mesures complémentaires en utilisant un copolymère dibloc de (PAAm-co-AN)-b-(PDMA) précédemment synthétisé par Hu Zhang, ancien étudiant au doctorat dans notre laboratoire³⁰. Au cours de son doctorat, Hu Zhang a étudié le comportement thermosensible du copolymère dibloc (PAAm-co-AN)-b-(PDMA). La **Figure 61** reporte les principaux résultats qu'il a obtenus avec ce copolymère. L'augmentation de la transmittance et de l'intensité des spectres ¹H-RMN avec la température démontrent la nature UCST des particules. De plus, les mesures de DLS montrent une dissociation des particules autour de 10-15°C, correspondant à la température de transition de phase. En revanche, le diamètre hydrodynamique en-dessous de 10°C ne semble pas varier de façon significative avec la température. Il est à noter que l'étude du comportement thermosensible a été réalisée principalement dans une solution tampon de phosphate (PBS au pH de 7,4). Très peu de données relatives au comportement de ces micelles dans l'eau ont été reportées dans son manuscrit de thèse.

Afin d'étudier l'influence de la structure dibloc-tribloc du copolymère sur le comportement thermosensible de ces nanoparticules, le (PAAm-co-AN)-b-(PDMA), synthétisé par Hu Zhang, a de nouveau été caractérisé dans les mêmes conditions expérimentales que pour

cette étude, c'est-à-dire dans l'eau et l'eau deutérée aux concentrations de 0,01, 0,1 et 1 wt% en utilisant strictement les mêmes méthodes de caractérisations (mesures de la transmittance et du diamètre hydrodynamique en fonction de la température).

Les **Figures 62B et 62D** reportent les variations de la transmittance pour le (PAAm-co-AN)-b-(PDMA) dans l'eau et dans l'eau deutérée aux trois concentrations en copolymère. Les tendances observées sont similaires à celles observées dans le cas du copolymère tribloc. En effet, la transmittance augmente avec la température attestant d'un comportement de type UCST. De plus, les effets de concentration et de substitution de solvant s'observent également pour le copolymère dibloc. La température de transition est plus élevée lorsque le polymère est dans l'eau deutérée et la concentration semble influencer la température de transition de phase.

En revanche, les mesures de diffusion dynamique de la lumière, des **Figures 62A et 62C**, démontrent quelques différences dans le comportement des micelles obtenues avec le copolymère dibloc. En effet, quelques soit le solvant, on distingue 3 zones. Dans la première, le diamètre hydrodynamique semble diminuer avec augmentation de la température. Puis le diamètre augmente à nouveau dans la seconde zone. Enfin dans la dernière zone, le diamètre chute brutalement pour atteindre des valeurs autour des 10-12 nm. À partir de ces derniers résultats, il est possible d'affirmer que la structure dibloc-tribloc ne permet pas d'expliquer les différentes tendances observées puisque dans les deux cas, le volume des particules augmente avec la température juste avant la dissociation de celles-ci. En revanche la diminution de taille observée dans la première zone de température pourrait s'expliquer par la nature des bouts de chaînes et donc de la nature de l'agent RAFT utilisé pour la synthèse des copolymères. Dans le cas du copolymère tribloc, la synthèse a été réalisée en utilisant le BTC comme agent RAFT (**Figure 63**).

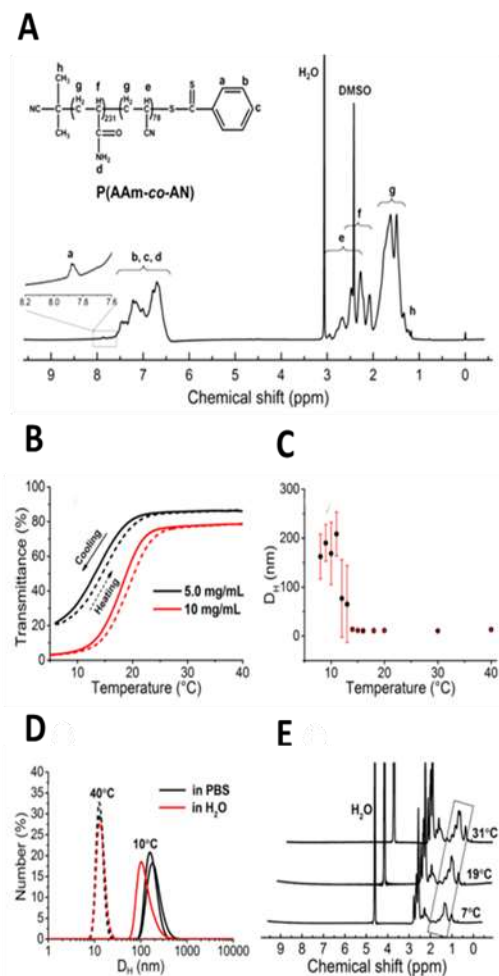


Figure 61. (A) Spectres ¹H-RMN du (PAAm-co-AN)-b-(PDMA). (B) Variation de la transmittance avec la température pour deux concentrations en copolymère dans le PBS. (C) Variation du diamètre hydrodynamique avec la température pour une concentration de 1 mg/mL dans le PBS. (D) Distribution des tailles en nombre pour des particules à 1 mg/mL dans l'eau et le PBS à 10 et 40°C. (E) Évolution avec la température des spectres ¹H-RMN du copolymère dans l'eau deutérée. Toutes les figures sont extraites de la publication de H. Zhang *et collab.*³⁰.

L'utilisation du BTC permet d'obtenir des fonctions acides en terminaison de chaîne. Ces fonctions acides sont chargées dans l'eau pure puisque le pH de l'eau pure est supérieur aux valeurs classiques de pK_a des fonctions acides. Les mesures de potentiels zéta démontrent que les particules formées avec le copolymère tribloc sont chargées

négativement (**Figure 64A**). Ces valeurs témoignent d'une stabilité colloïdale liée en partie aux répulsions électrostatiques entre particules.

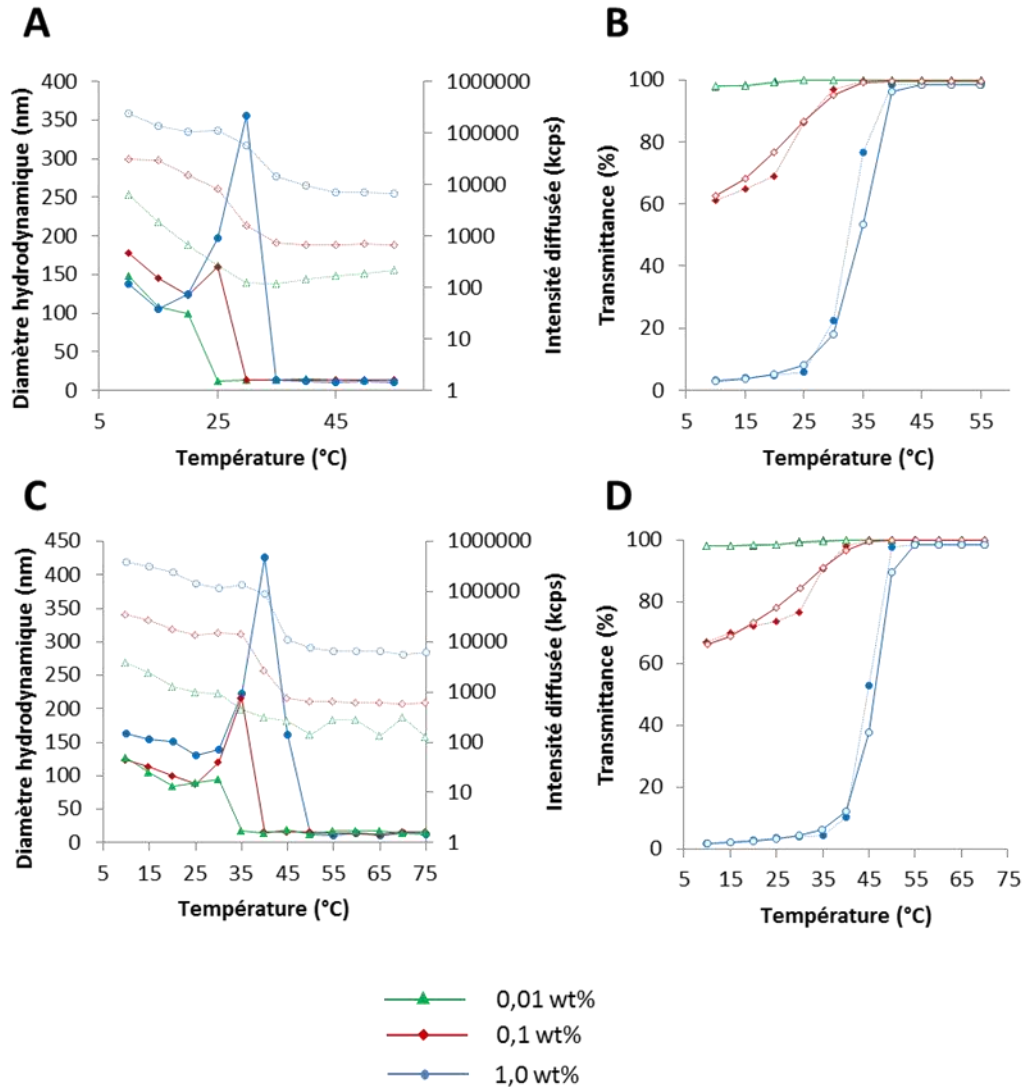


Figure 62. Variation du diamètre hydrodynamique (trait plein - symboles fermés) et de l'intensité diffusée (trait pointillé - symboles ouverts) avec la température lors du chauffage pour trois concentrations en copolymère (PAAm-co-AN)-b-(PDMA) dans (A) l'eau et dans (C) l'eau deutérée. Variation de la transmittance avec la température lors d'un cycle de chauffage-refroidissement pour trois concentrations en copolymère (PAAm-co-AN)-b-(PDMA) dans (B) l'eau et dans (D) l'eau deutérée.

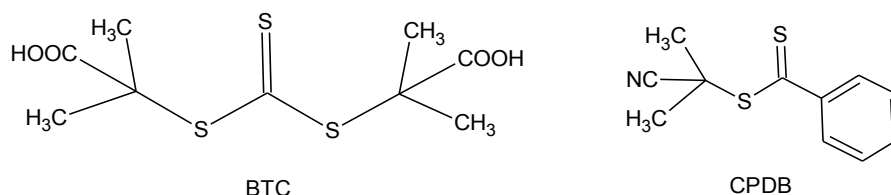


Figure 63. Agents de transfert de chaîne utilisés pour la synthèse des copolymères dibloc et tribloc.

Concernant le copolymère dibloc de Hu Zhang, ce copolymère a été synthétisé en utilisant le dithioester CPDB dont la structure est donnée à la **Figure 63**. Nous constatons que les deux extrémités du copolymère possèdent un caractère hydrophobe puisque d'un côté le polymère se termine par un dithiobenzène. Et l'autre bout de chaîne est composé de deux méthyles et d'un cyano. La nature des bouts de chaîne pourrait expliquer les différences observées entre le comportement de ces deux copolymères. Le caractère hydrophobe des bouts de chaîne du copolymère dibloc conduirait à un état d'agrégation plus élevé à basse température. Lorsque la température augmente, cet état d'agrégation diminuerait jusqu'à l'obtention de micelles « isolées ». Les mesures de potentiel zéta avec la température réalisées et démontrées à la **Figure 64B**, appuie cette hypothèse puisque les valeurs entre 0 et -10 mV témoignent d'une instabilité colloïdale.

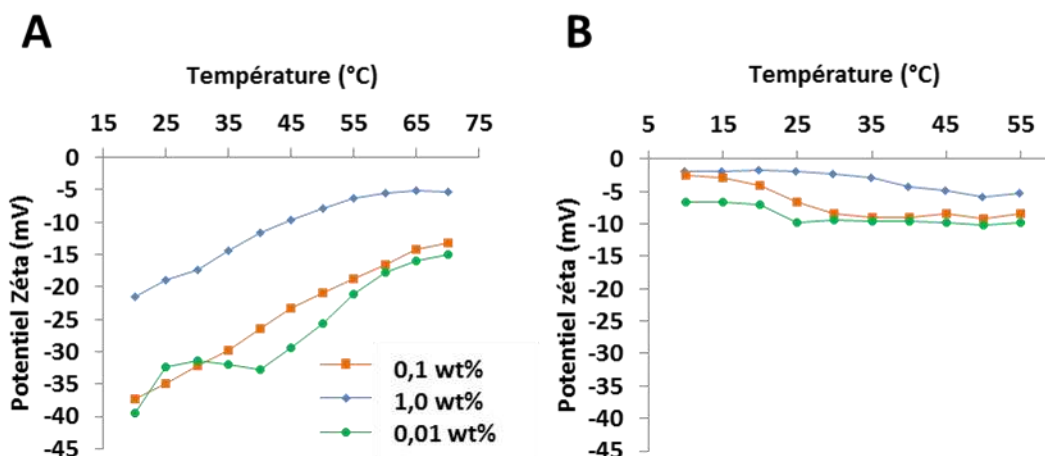


Figure 64. Potentiel zéta des particules à base du copolymère tribloc (**A**) et dibloc (**B**) en fonction de la température et de la concentration en copolymère dans l'eau.

Doncom *et collab.* ont observé la même tendance pour des micelles UCST à base de polysulfobétaïnes (**Figure 65**)⁸⁸. Les copolymères à blocs ont été synthétisés par l'intermédiaire d'un agent RAFT possédant le même groupement Z (phényle) que celui de Hu Zhang. Afin de vérifier cette hypothèse liée aux bouts de chaîne, le copolymère dibloc synthétisé par Hu Zhang a été modifié. La transformation ou le retrait de la fonction thiocarbonylthio est très courante. Pour cette étude, la méthode d'oxydation induite par des radicaux a été utilisée pour transformer la fonction thiocarbonylthio par une fonction alcool. Cette réaction s'est déroulée selon le protocole décrit par C. P. Jesson *et collab.*⁹⁵. Brièvement, *dans un ballon, le polymère est dispersé dans un mélange eau/eau oxygénée. La solution est placée sous un flux d'oxygène pendant quelques minutes afin de saturer la solution en gaz. Puis le mélange est placé à 60°C pendant 2 heures.*

Le comportement thermosensible du copolymère dibloc suite à sa modification chimique a été étudié par des mesures de transmittance et par diffusion dynamique de la lumière. Suite à la modification, le copolymère a complètement perdu ses propriétés thermosensibles. Celui-ci n'est plus capable de s'auto-assembler sous forme de nanoparticules, et ceci même lorsque l'eau est substituée par l'eau deutérée. Le caractère hydrophobe de l'agent RAFT utilisé par Hu Zhang contribuait à la formation des auto-assemblages. Ces mesures nous ont donc permis de montrer l'effet important de la nature des bouts de chaînes sur l'auto-assemblage de copolymères et sur leur comportement thermosensible.

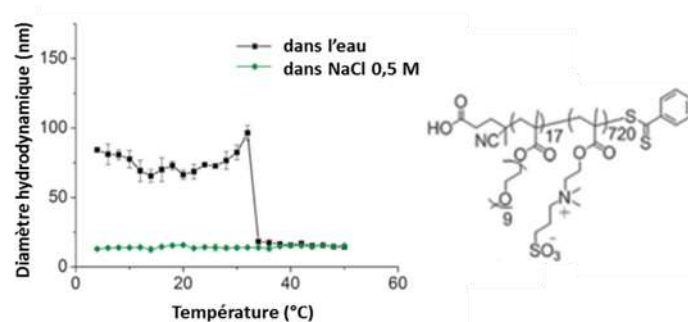


Figure 65. Évolution du diamètre hydrodynamique en fonction de la température pour des auto-assemblages à base de polysulfobétaïne. Les figures sont extraites de la publication de K. Doncom *et collab.*²⁴.

3.3.5. Réversibilité du comportement thermosensible

La réversibilité du processus thermosensible a été étudiée par des mesures de transmittance et de diffusion dynamique de la lumière au cours de deux cycles successifs de chauffage-refroidissement. Deux gammes de températures ont été testées :

- De 20 à 45°C, gamme de températures pour laquelle la température de transition de phase n'est pas atteinte.
- De 20 à 70°C, gamme de températures pour laquelle la température de transition de phase est atteinte et pour laquelle la dissociation des particules est observée.

Essais entre 20 et 45°C

La **Figure 66** reporte les résultats obtenus par diffusion dynamique de la lumière lors des deux cycles successifs entre 20 et 45°C pour deux concentrations en copolymère ; 0,1 et 1 wt%. Il semblerait que le comportement soit relativement réversible. Les particules augmentent leur volume lorsque la température augmente. Et leur taille diminue lorsque la température diminue. Toutefois, l'indice de polydispersité augmente suite au premier chauffage passant de valeurs inférieures à 0,15 à des valeurs comprises entre 0,15 et 0,4.

Essais entre 20 et 70°C

Lorsque la température de transition de phase est dépassée, le comportement thermosensible n'est que partiellement réversible et devient très dépendant de la cinétique de refroidissement de l'échantillon. En effet, lorsque l'échantillon est refroidi rapidement par trempe dans un bain de glace (courbes rouges des graphiques de la **Figure 67**), le comportement est réversible. La température de transition s'opère aux mêmes températures. En revanche, les particules semblent de plus grande taille avant la température de transition lorsque l'échantillon est refroidi rapidement. D'ailleurs, l'échantillon semble moins trouble comme la **Figure 67C** le montre. Concernant l'indice de polydispersité, les valeurs sont meilleures suite à un refroidissement rapide. Concernant l'échantillon refroidi lentement (0,5°C/min), le comportement n'est absolument pas réversible. Les données de diffusion dynamique ne sont pas fiables au regard des valeurs élevées des indices de polydispersité. Les mesures de transmittance montrent que

l'échantillon est très turbide à basse température démontrant une précipitation de l'échantillon. Toutefois, la **Figure 68** démontre que le comportement thermosensible est réversible si l'échantillon est successivement refroidi rapidement ou lentement.

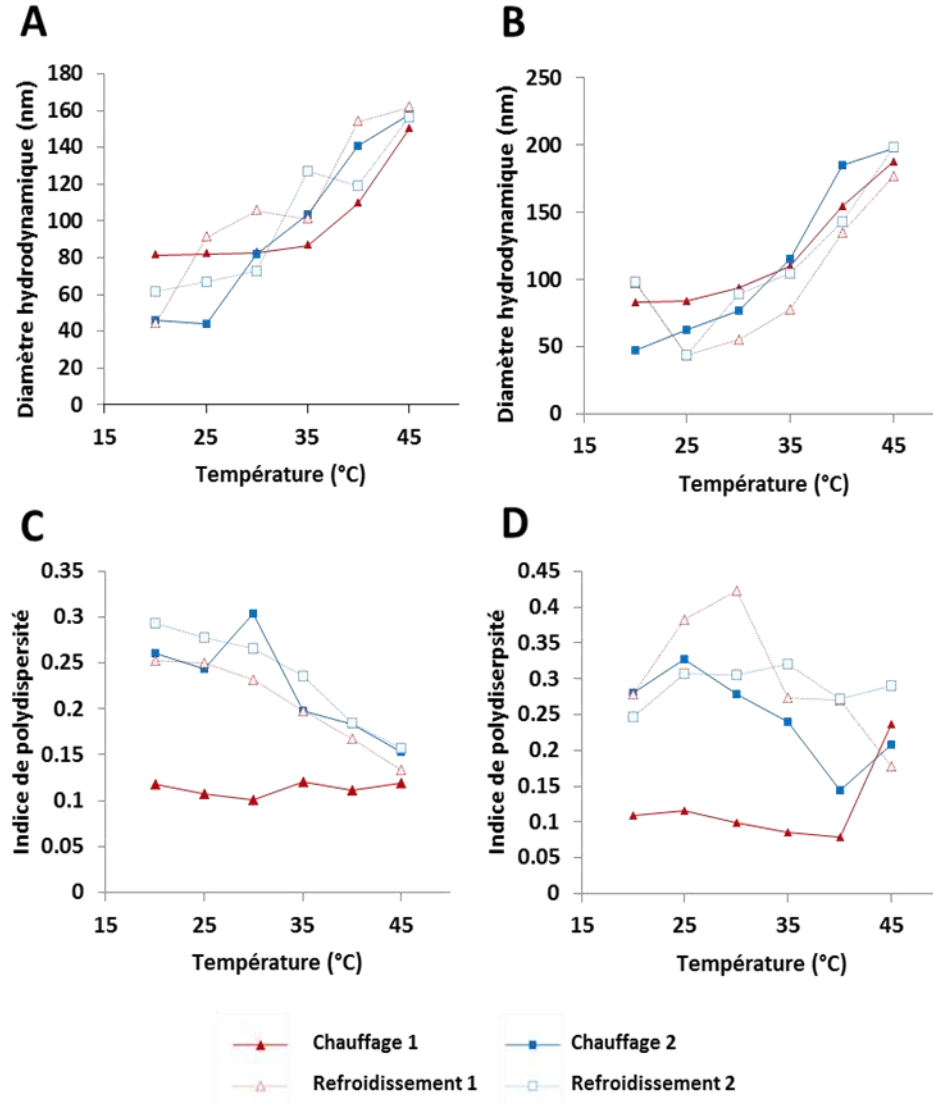


Figure 66. Variation du diamètre hydrodynamique (**A** et **B**) et de l'indice de polydispersité (**C** et **D**) des nanoparticules en fonction de la température lors de deux cycles de chauffage-refroidissement pour une concentration de (**A** et **C**) 0,1 wt% et (**B** et **D**) 1 wt% dans l'eau.

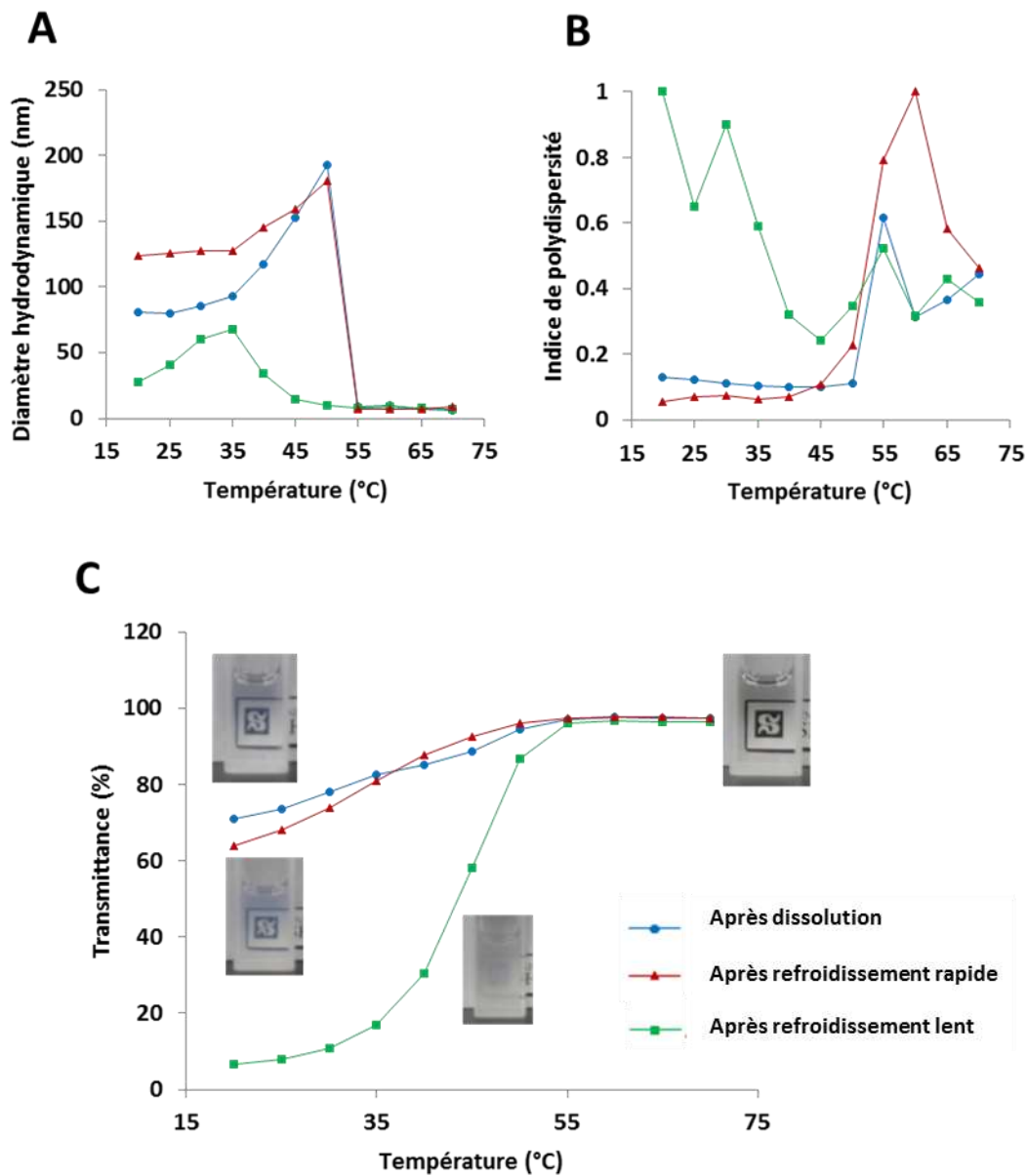


Figure 67. Variation du diamètre hydrodynamique (A), de l'indice de polydispersité PDI (B) et de la transmittance (C) avec la température lors du chauffage après dissolution, après refroidissement lent (0,5°C/min) et après refroidissement rapide (bain de glace).

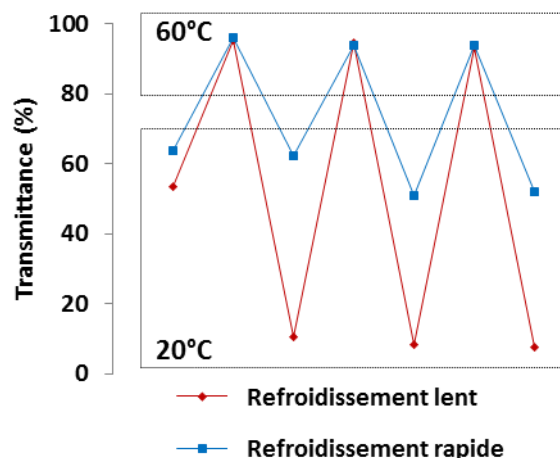


Figure 68. Réversibilité du comportement thermosensible lors de plusieurs cycles de chauffages et refroidissements lents ou rapides.

3.3.6. Essais de réticulation par photodimérisation de la coumarine

Des essais de réticulation ont été menés. L'échantillon, dispersé dans l'eau à une concentration de 1 wt%, a été exposé à la lampe UV à la longueur d'onde de 365 nm. La **Figure 69A** montre l'évolution des spectres de la coumarine au cours du temps d'irradiation. La disparition au cours du temps, de la bande à 315 nm atteste de la dimérisation des unités de coumarine. À partir des valeurs d'absorbance pour cette longueur d'onde, le taux de dimérisation a été calculé et la **Figure 69B** reporte la cinétique de dimérisation. Après seulement quelques minutes, un taux de presque 100% de dimérisation est atteint. Sur cette figure est également démontrée la réversibilité partielle de la photodimérisation. En effet, l'exposition de l'échantillon à une source lumineuse émettant à 210 nm permet de rompre les dimères préalablement formés. Après seulement quelques secondes, plus de la moitié des dimères sont dissociés. En revanche, cette dissociation n'est pas totale puisqu'après quelques minutes, un plateau est atteint.

Un échantillon a été exposé pendant 30 minutes à 365 nm permettant d'atteindre un taux de dimérisation proche de 100%. Cet échantillon a été analysé par chromatographie d'exclusion stérique. La **Figure 69D** reporte les chromatogrammes de l'échantillon avant et après 30 minutes d'exposition à la longueur d'onde de 365 nm. Une augmentation du temps de rétention démontre une masse plus élevée pour l'échantillon ayant subi la

photodimérisation. En revanche, les mesures de diffusion dynamique de la lumière, reportées à la **Figure 69C**, ne démontrent pas d'évolutions significatives du comportement thermosensible, et ceci même après l'étape de dimérisation. En effet, la dissociation des micelles est observée autour de la même température que les micelles non réticulées.

Il est à noter que plusieurs paramètres ont été modifiés et étudiés, tels que la concentration en copolymère et le pourcentage en unité coumarine dans le bloc PDMA. Quelques soient les conditions testées, toutes ont conduit à des résultats similaires à ceux de la **Figure 69C**. Ainsi l'exposition des micelles à la lumière UV permet la dimérisation de la coumarine mais ne permet pas la réticulation des micelles. La photodimérisation de la coumarine serait probablement plus efficace si elle avait lieu dans le cœur des micelles. Toutefois, l'incorporation d'unités monomères dérivées de la coumarine dans le PAAm-co-AN conduit à la disparition des propriétés thermosensibles de ce dernier.

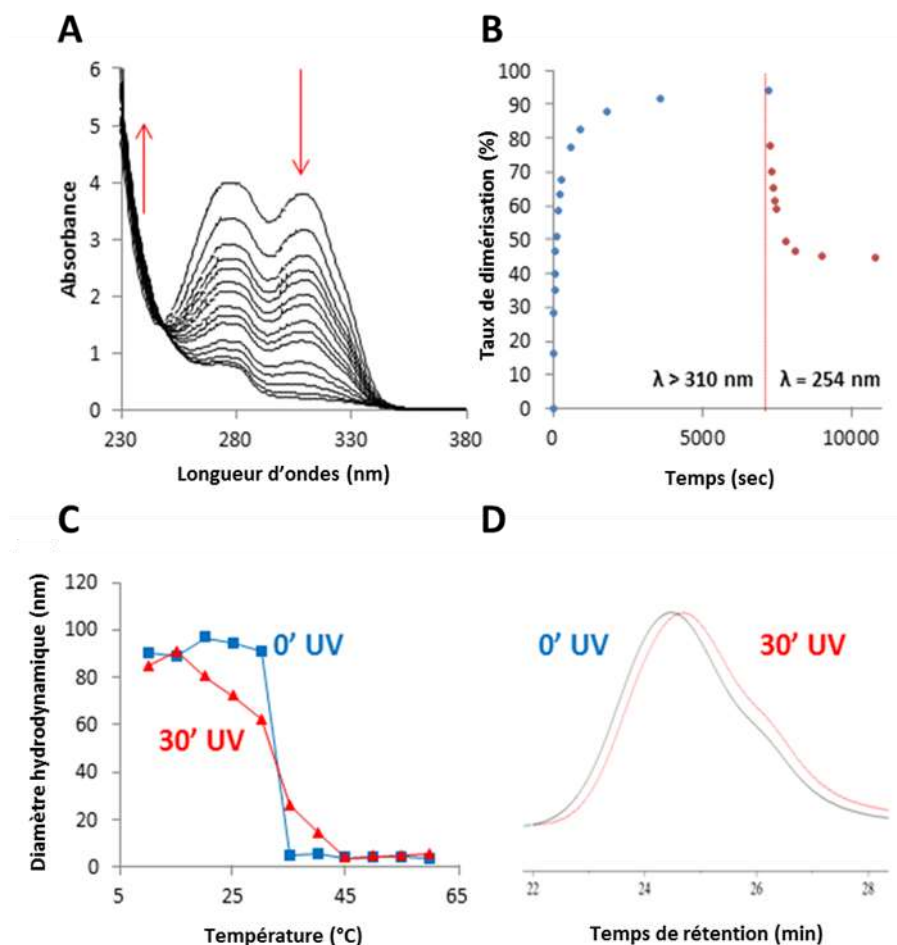


Figure 69. (A) Évolution du spectre UV-visible de la coumarine contenue dans le bloc hydrophile du copolymère en fonction du temps d'exposition à la lampe UV (365 nm). (B) Taux de dimérisation suite à l'exposition à la lampe UV à 365 nm puis à 254 nm. (C) Comportement thermosensible des micelles avant et après 30 minutes d'exposition à la lampe UV à 365 nm. (D) Chromatogrammes des copolymères triblocs avant et après exposition à la lampe UV à 365 nm.

3.4. Conclusions et Perspectives

3.4.1. Conclusions

Plusieurs copolymères triblocs possédant une structure ABA ont été synthétisés par polymérisation RAFT. Alors que les blocs hydrophiles A confèrent une stabilité colloïdale,

le bloc central à base de PAAm-co-AN est responsable des propriétés thermosensibles. Ces copolymères sont capables de s'auto-assembler sous forme de micelles en solution aqueuse et l'augmentation de la température au-dessus de la température de transition de phase conduit à leur dissociation. Le résultat le plus marquant de cette partie de l'étude est la variation très importante du volume des particules juste avant leur dissociation. En utilisant la méthode de substitution de solvant et par des mesures de fluorescence, nous avons démontré que cette augmentation de volume s'explique par une entrée d'eau à l'intérieur des micelles. En effet, les liaisons hydrogènes entre fonctions amides, lorsque l'échantillon est en-dessous de la température de transition de phase, sont progressivement remplacées par des liaisons hydrogènes entre les fonctions amides et l'eau. Cette tendance est rarement observée dans les études de la littérature mettant en jeu des micelles UCST. Nous avons montré quelques facteurs expliquant les différentes tendances observables pour la variation de la taille des particules en fonction de la température. Parmi les facteurs influents, la concentration, la nature du solvant et la nature de l'agent RAFT sont des paramètres affectant fortement les tendances observées.

En dépit du fait que les spectres UV-visible démontrent la photodimérisation des unités de coumarine, il semblerait que la réticulation ne soit pas efficace. En effet, suite à la photodimérisation, le comportement thermosensible des nanoparticules ne semble pas évoluer vers celui de nanogels. Les micelles se dissocient, attestant de l'inefficacité de la réticulation. Cette réticulation serait probablement plus efficace si les unités de coumarine étaient présentes dans le cœur des micelles. Néanmoins, l'incorporation d'unités de coumarine dans le bloc UCST central a conduit à la disparition des propriétés thermosensibles. Ainsi, la photoréticulation des micelles à base de PAAm-co-AN nécessiterait de synthétiser de nouveaux copolymères à blocs avec une architecture différente.

3.4.2. Perspectives

En considérant cet échec de photoréticulation, il est possible d'envisager la réticulation de ces micelles par une autre méthode. Le choix s'est tourné vers la réticulation à l'aide d'un composé photothermique capable d'absorber dans le proche infrarouge. Le **Chapitre 4**

reportera la synthèse de nanogels UCST réticulés par l'intermédiaire d'un complexe de nickel-bis-(dithiolène). Ce complexe fournis par le laboratoire de Franck Camerel est responsable des propriétés photothermiques.

CHAPITRE 4. Nanogels UCST réticulés par un colorant NIR à base de nickel bis-(dithiolène) démontrant des propriétés photothermiques

4.1. Introduction spécifique

Les matériaux démontrant un effet photothermique possèdent la particularité de pouvoir convertir l'énergie radiative absorbée sous forme de chaleur. L'origine de cet effet dépend de la nature du matériau. La combinaison de ces matériaux avec des polymères thermosensibles est attrayante puisque, la chaleur générée par ces matériaux photothermiques permet d'induire la transition de phase du polymère thermosensible.

Dans la littérature, ce type de système a surtout été étudié lorsque le polymère thermosensible est de type LCST. Toutefois, il est possible de citer quelques exemples, très récemment publiés, mettant en jeu des polymères possédant une thermosensibilité positive et particulièrement à base de PAAm-co-AN. En 2017, Hu Zhang, étudiant au doctorat dans notre équipe, fût le premier à étudier la transition gel-sol de copolymères triblocs de (PAAm-co-AN)-b-PDMA-b-(PAAm-co-AN)⁶⁰. Dans cette étude, des nano-bâtonnets d'or ont été mélangés à la suspension de copolymères. Ces nano-bâtonnets d'or possèdent une bande de résonance des plasmons de surface longitudinale autour de 780 nm. Ainsi leur exposition à une radiation de cette longueur d'onde induit un effet photothermique. La chaleur générée permet la transition de l'état de gel à l'état de solution. Dans son étude, il a démontré la libération contrôlée photoinduite d'albumine marquée par la fluorescéine (**Figure 28B**).

Ces deux dernières années, trois autres études notables reportent la transition de phase induite par la lumière proche infrarouge de nanoparticules à base de PAAm-co-AN. J. Tian et L. Wu ont tous deux reporté l'encapsulation de molécules organiques au sein de micelles à base de PAAm-co-AN^{73,75}. Ces molécules organiques, IR780 et ICG respectivement, sont responsables de l'effet photothermique. Ces molécules absorbent le rayonnement à 808 nm et convertissent cette énergie radiative sous forme de chaleur. La chaleur permet d'induire

la transition de phase du bloc UCST, et par conséquent de dissocier les micelles (**Figures 70B**). Cette dissociation permet la libération des principes actifs préalablement encapsulés. Il est à noter que ces deux études ont abouti à des essais *in vivo*. Pour la troisième étude, J. Yang *et collab.* ont synthétisé des micelles à base de PAAm-co-AN⁹⁶. Puis celles-ci ont été réticulées par polymérisation du pyrrole. Le polypyrrole est responsable de l'effet photothermique. Ils ont ainsi démontré la libération contrôlée photoinduite (808 nm) de doxorubicine (**Figure 70A**).

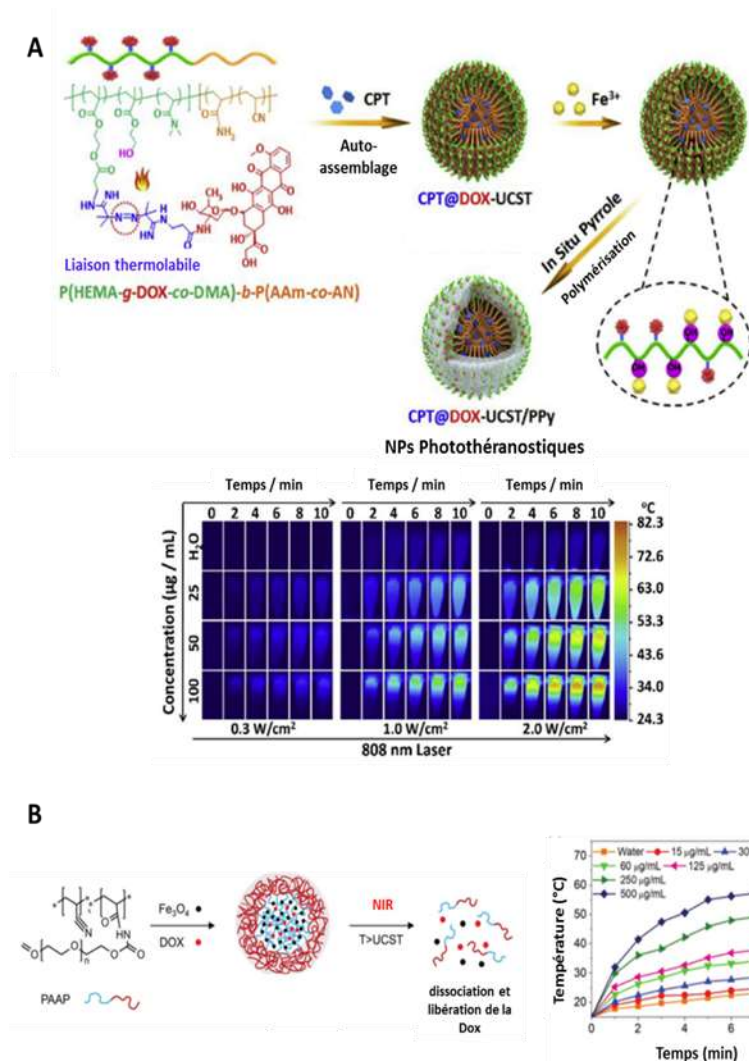


Figure 70. (A) Micelles à base de PAAm-co-AN réticulé avec du polypyrrole responsable des propriétés photothermiques. La figure est extraite de l'article de J. Yang *et collab.*⁹⁶. (B) Micelles à base de PAAm-co-AN encapsulant du IGC responsable des propriétés photothermiques. La figure est extraite de l'article de L. Wu *et collab.*⁷⁵.

Les exemples cités ci-dessus ont couramment recours à l'utilisation de molécules organiques affichant un effet photothermique dans le but de démontrer la synergie d'un traitement couplant l'effet hyperthermique avec la chimiothérapie^{97,19,18,98}. Ces molécules dont le coefficient d'extinction molaire est généralement très élevé, possèdent la capacité, suite au processus d'absorption, d'émettre cette énergie absorbée sous forme de chaleur (Figure 71).

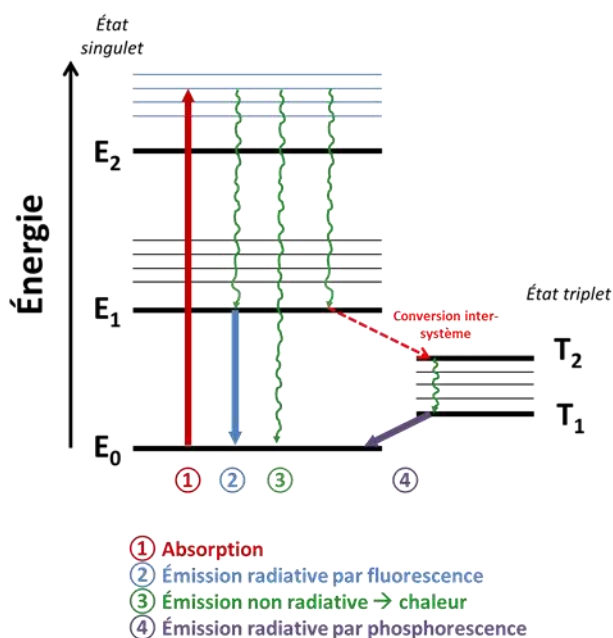


Figure 71. Diagramme de Jablonski simplifié illustrant le principe de conversion de l'énergie radiative absorbée sous forme de chaleur par les molécules organiques démontrant un effet photothermique.

Toutefois, ces molécules présentent quelques désavantages. Leur faible solubilité et stabilité en milieu biologique requiert leur encapsulation au sein de micelles généralement. De plus, certaines de ces molécules ont tendance à se dégrader lors de leur exposition à la source lumineuse (photoblanchissement). Ainsi, parmi les molécules basées sur le même principe, les complexes métalliques à base de bis-(dithiolène) affichent quant à eux, une grande stabilité face à la température, la lumière et l'air⁹⁹⁻¹⁰². Ces matériaux, souvent utilisés pour leur excellente conduction électrique, possèdent un coefficient d'absorption très élevé. L'équipe de Franck Camerel, à l'Université de Rennes (France) a reporté la

synthèse de nombreux complexes de nickel-bis-(dithiolène). Ces complexes non radiatifs, ont démontré leur capacité à convertir l'énergie radiative sous forme de chaleur. Cette équipe française a démontré des taux de conversion allant jusqu'à 26 %¹⁰³. Ce taux de conversion, comparable à certains systèmes de nanoparticules d'or, a été obtenu pour des liposomes à base de complexe de nickel. Ces complexes métalliques sont attrayants pour des applications biomédicales. En dépit du fait que ces molécules possèdent un caractère hydrophobe, il est possible de les fonctionnaliser avec des fonctions/polymères possédant un caractère hydrophile, leur permettant de devenir biocompatibles^{103,104}. C'est ce que l'équipe de Franck Camerel a démontré en 2015, dans une étude reportant la synthèse de plusieurs complexes fonctionnalisés avec du PEG (**Figure 72**)¹⁰⁵.

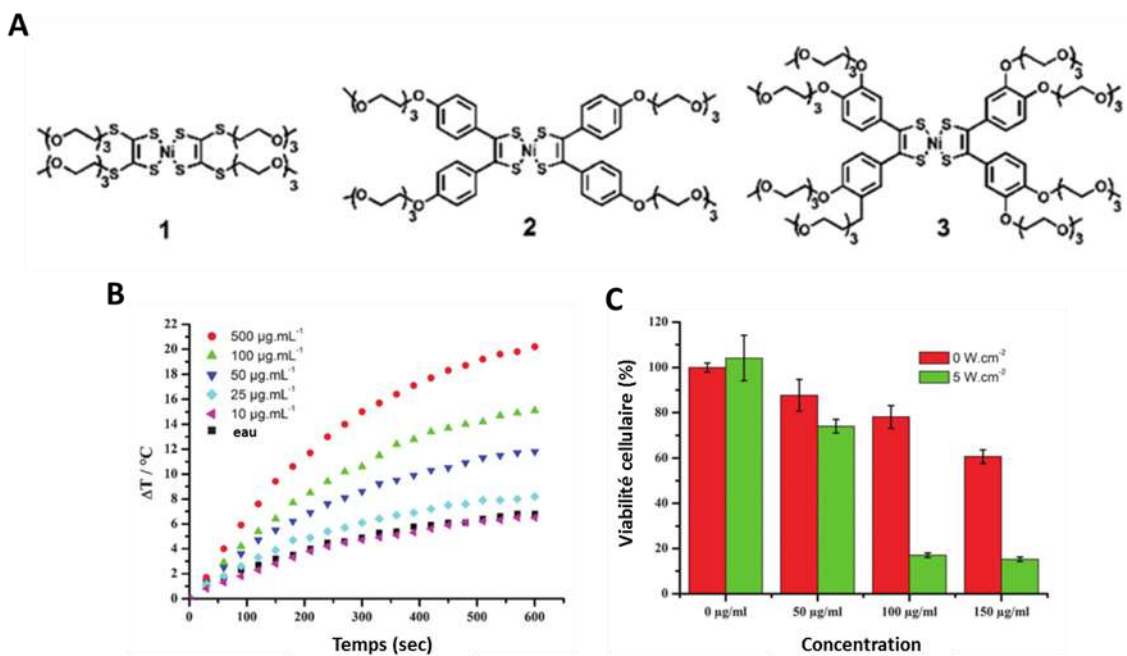


Figure 72. (A) Trois exemples de complexes de nickel-bis-(dithiolène) fonctionnalisés avec des chaînes de PEG et démontrant (B) un effet photothermique lors de leur exposition à une source NIR (980 nm). (C) Essais de viabilité cellulaire du composé 3 lors d'une exposition à la source NIR ou non. Les figures sont extraites de la publication de K. Mebrouk *et collab.*¹⁰⁵.

Pour cette étude, cette équipe a fonctionnalisé le complexe de nickel avec 4 fonctions vinyliques, permettant sa polymérisation. La fonctionnalité de ce monomère, noté $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_4$, est supérieure à 4, permettant la formation d'un réseau tridimensionnel réticulé.

4.2. Objectifs de l'étude

À partir des copolymères triblocs synthétisés et étudiés dans le projet n°1, les nanogels ont été obtenus par le ré-amorçage de la polymérisation RAFT en présence de deux agents de réticulations : le MBA et le $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_4$ fourni par l'équipe de Franck Camerel.

Les objectifs de l'étude seront :

- (I) d'étudier l'efficacité de réticulation des copolymères triblocs par l'intermédiaire de ces deux agents de réticulation.
- (II) démontrer l'efficacité de l'effet photothermique des nanogels. Deux échantillons contenant différentes concentrations en colorant seront évalués.
- (III) démontrer la libération contrôlée temporellement d'un modèle de molécule hydrophobe.

4.3. Résultats

4.3.1. Structure des nanogels et efficacité de la réticulation

Un copolymère tribloc a été synthétisé par polymérisation RAFT en utilisant le BTC comme agent de transfert de chaîne. Ce copolymère, possédant une structure ABA, a été synthétisé en deux étapes selon la méthode décrite dans le chapitre précédent. Brièvement, lors de la première étape, les blocs hydrophiles externes à base de diméthylacrylamide ont été synthétisés. Par soucis de simplification, le polymère sera noté par la suite PDMA. Lors de la seconde étape, la polymérisation RAFT est ré-amorcée à partir du centre du PDMA pour former le bloc central possédant des propriétés UCST. Le copolymère tribloc final sera noté par la suite PDMA-UCST. La **Figure 73** reporte les chromatogrammes du bloc PDMA et du copolymère PDMA-UCST dont les masses molaires sont respectivement de 6400 et 57700 g.mol^{-1} . Les indices de polyisomolécularité de 1,11 et 1,35 démontrent une distribution des masses étroite, caractéristique d'une polymérisation contrôlée.

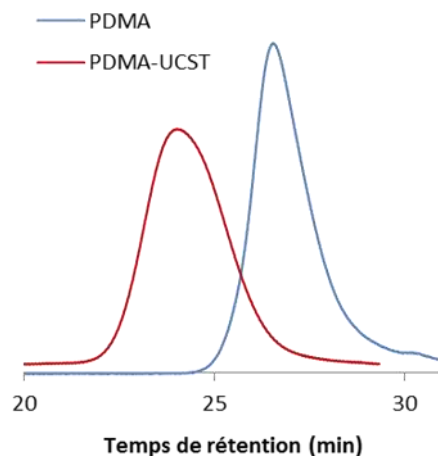


Figure 73. Chromatogrammes de PDMA et PDMA-UCST obtenus par chromatographie d'exclusion stérique.

La **Figure 74A** reporte les spectres ^1H -RMN de PDMA et PDMA-UCST. Les pics caractéristiques de ces copolymères sont identiques à ceux décrit pour la **Figure 44** dans le chapitre précédent.

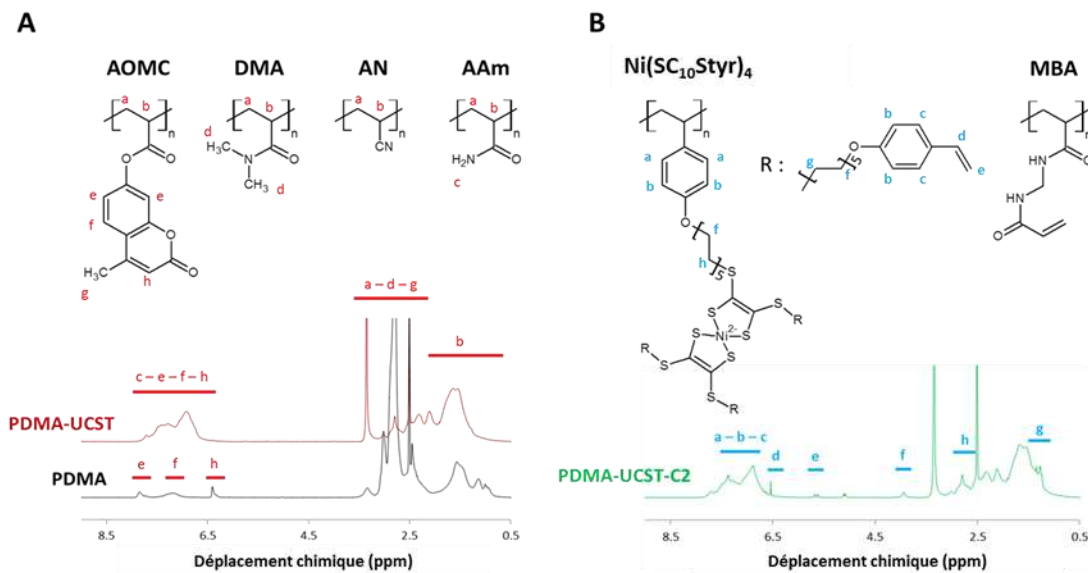


Figure 74. Spectres ^1H -RMN (A) du PDMA et du PDMA-UCST, et (B) du PDMA-UCST-C2.

À partir de PDMA-UCST, dont les propriétés thermosensibles ont largement été étudiées dans le chapitre précédent, la polymérisation RAFT a été ré-amorcée en présence des deux

agents de réticulation ; le MBA et le $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_{14}$. Deux échantillons ont été préparés en utilisant deux ratios $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_{14}/\text{MBA}$ différents. Le **Tableau 9** reporte les résultats associés à ces échantillons.

Tableau 9. Caractéristiques des polymères et nanogels.

Échantillons	M_n g.mol^{-1}	M_p/M_n	Ratio molaire initial $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_4/\text{MBA}$	$[\text{Ni}]$ $\mu\text{g.g}^{-1}$
PDMA	6400	1,11	-	-
PDMA-UCST	57700	1,35	-	-
PDMA-UCST-C1	-	-	0,11	81,43
PDMA-UCST-C2	-	-	0,24	2582,46

Les analyses élémentaires par ICP-MS ont permis de quantifier l'élément nickel contenu dans les deux échantillons. PDMA-UCST-C1 et PDMA-UCST-C2 contiennent respectivement 81,43 et 2582,46 μg de Ni par gramme de nanogels secs. Lors de la réticulation, la quantité de matière en agent de réticulation $[\text{MBA} + \text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_{14}]$ a été maintenue constante pour les deux conditions. Néanmoins, pour PDMA-UCST-C2, la quantité initiale de Ni était 2 fois plus importante que pour PDMA-UCST-C1. Cependant, les concentrations de Ni sont dans un rapport beaucoup plus élevé que le rapport prévu entre les deux échantillons. Cette observation peut s'expliquer d'une part par les rapports de réactivité qu'il est difficile de prévoir pour des systèmes complexes mettant en compétition les deux agents de réticulations. D'autre part, la nature plus hydrophobe de PDMA-UCST-C2 pourrait favoriser le chargement d'une quantité plus élevée de $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_{14}$. Cette seconde hypothèse est appuyée par la présence dans le spectre ^1H -RMN, des fonctions vinyles n'ayant pas réagi (**Figure 74B**).

L'efficacité de la réticulation a été mise en évidence par plusieurs caractérisations. Le spectre ^1H -RMN de PDMA-UCST-C2 de la **Figure 74B** atteste de l'efficacité de la réticulation par la présence des pics caractéristiques du complexe de nickel à :

- 1,27 ppm : $-\text{CH}_2$ de la chaîne alkyle.

- 3,95 ppm : $-\text{CH}_2\text{-O-Ph}$.
- 5,11 - 5,65 - 6,54 ppm : fonctions vinyliques n'ayant pas réagi.
- 7,38 ppm : $-\text{H}$ des cycles aromatiques.

L'image de la **Figure 75A**, obtenue par microscopie électronique à transmission confirme la présence du complexe de $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_{14}$. Suite à la réticulation, le contraste du cœur des nanoparticules sphériques est plus important. Ce contraste plus marqué atteste de la présence du composé à base de nickel qui possède une densité électronique plus importante que les autres éléments chimiques. La présence du complexe de nickel est également mise en évidence par la présence d'une intense bande d'absorption centrée autour de 1 050 nm dans les spectres UV-visible des nanogels dispersés dans l'eau ou l'eau deutérée (**Figure 75B**). Il est à noter que l'eau est également capable d'absorber dans le proche infrarouge, tandis que l'eau deutérée n'est pas capable. Ainsi, l'épaule vers 980 nm, observée dans le spectre des nanogels dispersés dans l'eau, s'explique par l'absorption de l'eau à cette longueur d'onde.

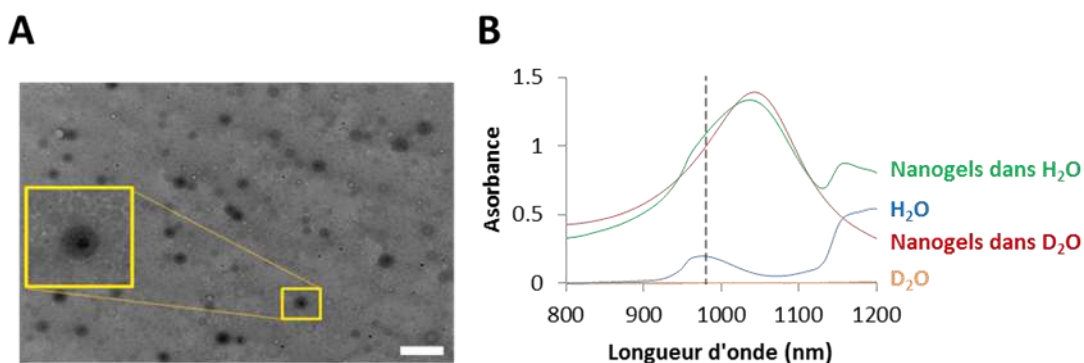


Figure 75. (A) Cliché MET de PDMA-UCST-C2. La barre d'échelle représente 500 nm. (B) Spectres d'absorption UV-visible de l'eau, l'eau deutérée et de PDMA-UCST-C2 dispersé dans ces deux solvants à 0,1 wt%.

4.3.2. Étude du comportement thermosensible

Le comportement thermosensible des nanoparticules avant et après leur réticulation a été étudié par des mesures de transmittance et de diffusion dynamique de la lumière. Pour ces

mesures, la température a été contrôlée à l'aide d'une cellule Peltier. Les **Figures 76A et 76D** représentent respectivement les variations de transmittance et d'intensité de la lumière diffusée en fonction de la température lors du processus de chauffage pour les échantillons PDMA-UCST, PDMA-UCST-C1 et PDMA-UCST-C2. Quelque soit l'échantillon, la transmittance augmente avec la température, et inversement, l'intensité de la lumière diffusée diminue lorsque la température augmente, justifiant d'un comportement de type UCST. À partir de ces courbes, quelques remarques peuvent être réalisées.

Premièrement, pour PDMA-UCST (non réticulé), la température de transition de phase s'établit entre 40 et 45°C. Au-delà de cette température, la transmittance atteint presque 100% et l'intensité de la lumière diffusée est presque nulle. Ces valeurs sont en parfait accord avec le comportement de micelles UCST, démontré dans le chapitre précédent. Ces valeurs témoignent de la dissociation des micelles au passage de la température de transition de phase. Cette dissociation est également mise en évidence dans la **Figure 76B**, démontrant la variation du diamètre hydrodynamique en fonction de la température. En-dessous de la température de transition de phase, le diamètre des micelles passe de 65 à 100 nm entre 10 et 40°C. Au-delà de 45°C, le diamètre chute à des valeurs inférieures à 10 nm, correspondant à la forme unimère.

Pour PDMA-UCST-C1 et PDMA-UCST-C2 (réticulés), la transmittance et l'intensité de la lumière diffusée restent relativement faible et élevée, respectivement. Ceci s'explique par l'efficacité de la réticulation par l'intermédiaire du composé à base de nickel. Puisque les particules ne sont pas capables de se dissocier, elles diffusent la lumière et ceci, même à haute température. Toutefois, la transmittance plus faible et l'intensité de lumière diffusée plus élevée à basse température, en comparaison avec les particules non réticulées, peut s'expliquer par trois principales raisons. La première serait un effet de concentration. En effet, pour les particules non réticulées, en-dessous de la courbe de décomposition binodale, pour une température définie, le système se sépare en deux phases, l'une riche en polymère et l'autre riche en solvant. Ainsi, pour PDMA-UCST, une partie des chaînes de copolymère ne participe pas à la formation des auto-assemblages. En revanche, pour les particules réticulées, la totalité des chaînes de copolymère participe à la formation des

particules. Ainsi pour une même masse de particules, la concentration de copolymère participant à la diffusion de la lumière est plus importante pour les particules réticulées.

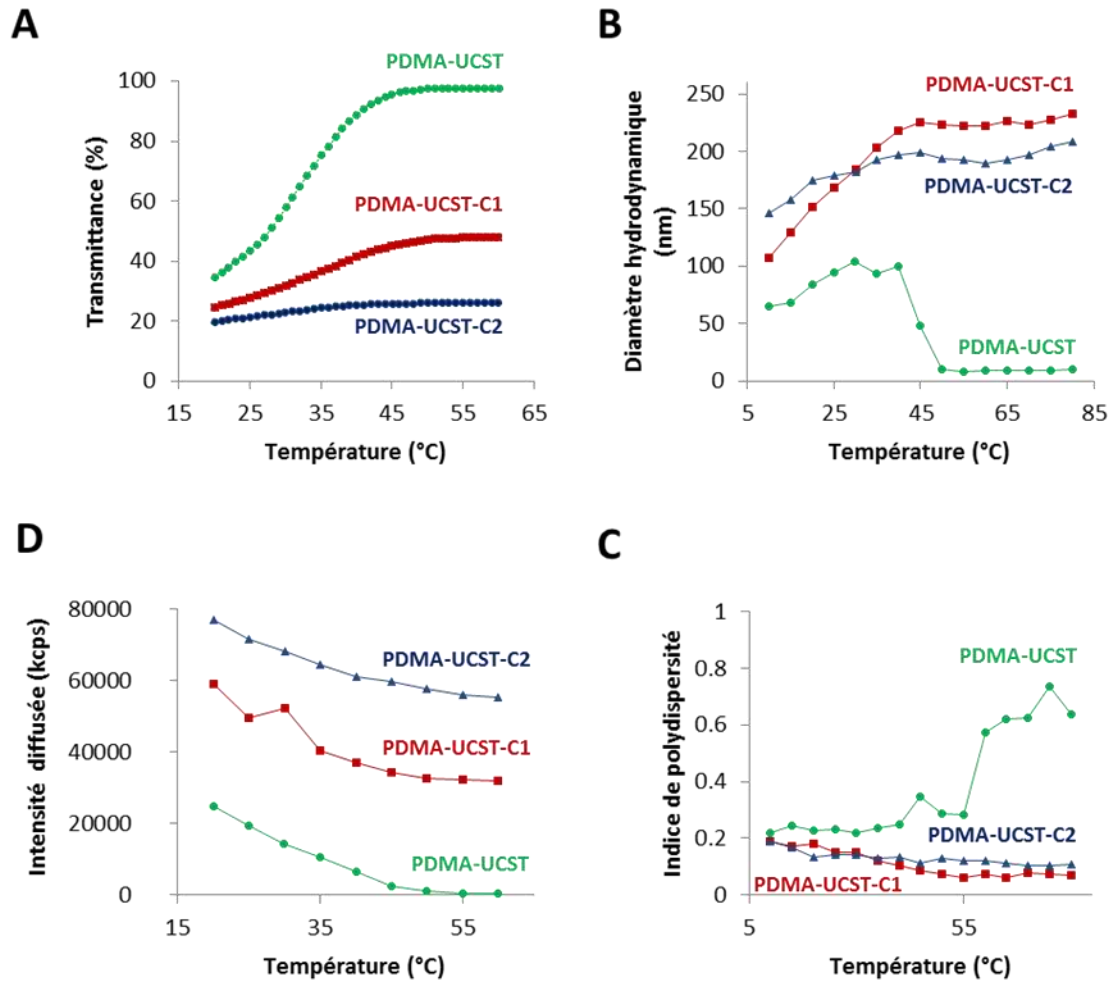


Figure 76. Variation de (A) la transmittance, (B) du diamètre hydrodynamique, (C) de l'intensité de la lumière diffusée et (D) de l'indice de polydispersité en fonction de la température lors du processus de chauffage pour PDMA-UCST, PDMA-UCST-C1 et PDMA-UCST-C2 (0,1 wt% dans l'eau).

Le second effet s'expliquerait au travers de l'indice de réfraction. La présence du composé à base de nickel a pour effet d'augmenter l'indice de réfraction des particules réticulées, et par conséquent l'intensité de la lumière diffusée. Enfin, la dernière raison est un effet de taille. En effet, les particules non réticulées sont plus petites que les nanogels. Or l'intensité

est plus élevée pour des particules de plus grandes tailles lorsque les compositions sont relativement identiques.

Malgré le fait que les mesures de transmittance ne permettent pas de quantifier la température de transition de volume des nanogels, la **Figure 76B** montre que les diamètres des échantillons PDMA-UCST-C1 et PDMA-UCST-C2 augmentent graduellement avec la température, puis se stabilisent à partir de 40-45°C. Il semblerait donc que la réticulation n'ait pas sensiblement affecté les propriétés thermosensibles du bloc UCST. Il est à noter que la variation de diamètre pour PDMA-UCST-C2 est plus faible. En effet, entre 10 et 65°C, les variations de diamètre sont 1,4 et 2,1 fois supérieures pour PDMA-UCST-C2 et PDMA-UCST-C1 respectivement. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'échantillon soit plus riche en agent de réticulation.

Enfin, la réticulation des copolymères permet d'obtenir des particules dont la distribution en taille est plus étroite. En effet, la **Figure 76C**, reportant la variation des indices de polydispersité pour les 3 échantillons, montre que l'indice de polydispersité est compris entre 0,065 et 0,250 pour les particules réticulées, tandis que pour les particules non réticulées, toutes les valeurs sont supérieures à 0,2.

La réversibilité du comportement thermosensible pour les nanogels a été étudiée en mesurant les mêmes paramètres au cours de plusieurs cycles de chauffage-refroidissement. La **Figure 77A** montre les variations de transmittance et d'intensité de la lumière diffusée pour PDMA-UCST-C1 à 0,1 wt% dans l'eau. Au cours de 4 cycles de chauffage-refroidissement entre 20 et 60°C, la transmittance et l'intensité de la lumière diffusée varient de façon inverse. À 20°C, la transmittance est faible alors que l'intensité de la lumière diffusée est élevée. Inversement, à 60°C, la transmittance est élevée, tandis que l'intensité de la lumière diffusée est faible. Cette tendance est similaire pour les variations de diamètre hydrodynamique et d'indice de polydispersité dont les courbes sont données à la **Figure 77B**. Les nanogels évoluent de façon réversible de leur état effondré à leur état gonflé entre 20 et 60°C, et ceci durant plusieurs cycles de chauffage-refroidissement.

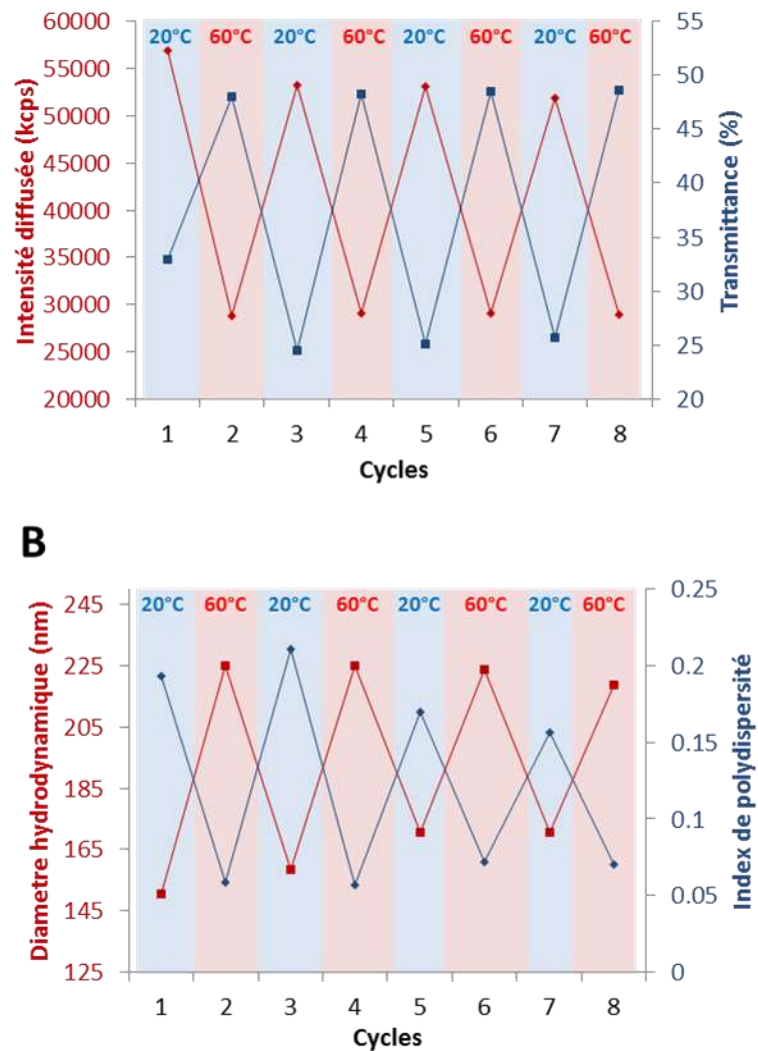


Figure 77. Réversibilité du comportement thermosensible de PDMA-UCST-C1 à 0,1 wt% dans l'eau. (A) Variation de l'intensité de la lumière diffusée et de la transmittance et (B) variation du diamètre hydrodynamique et de l'indice de polydispersité lors de 4 cycles successifs de chauffage-refroidissement entre 20 et 60°C.

4.3.3. Profils de températures et efficacité photothermique

Afin de démontrer l'efficacité de conversion photothermique des nanogels réticulés par l'intermédiaire du complexe de $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_{14}$, la température des échantillons a été mesurée en fonction du temps d'exposition à une source laser émettant à 980 nm. L'effet de la densité de puissance du laser a été étudié. Les **Figures 78A à 78C** reportent les profils de températures pour l'eau, PDMA-UCST-C1 et PDMA-UCST-C2 dispersés dans l'eau à

0,1 wt%. À partir de ces courbes, les températures maximales atteintes à l'équilibre thermique ont été extraites pour chaque condition, et reportées à la **Figure 78D**. Quelque soit l'échantillon, la température d'équilibre augmente linéairement avec la densité de puissance du laser. Cette tendance suit la même que celle observée par D. K. Roper *et collab.* pour des nanoparticules d'or¹⁴. Dans leur étude, ils démontrent expérimentalement et par le calcul que le flux de chaleur à l'équilibre sous irradiation augmente proportionnellement avec la puissance du laser.

Tel que le montre la **Figure 75B**, l'eau absorbe autour de 980 nm. Toutefois, les températures atteintes à l'équilibre pour les nanogels dans les mêmes conditions d'irradiation sont significativement plus élevées que pour l'eau pure. Afin de démontrer l'efficacité de conversion photothermique des nanogels uniquement, sans la contribution de l'eau, les mêmes mesures ont été conduites dans l'eau deutérée. Tel que mentionné précédemment, l'eau deutérée n'est pas capable d'absorber dans le proche infrarouge et la **Figure 78E** montre que l'exposition de ce solvant à la source NIR conduit à une augmentation de seulement 0,7°C. Pour les mêmes conditions de densité de puissance du laser, l'exposition des nanogels dispersés dans l'eau deutérée conduit à une augmentation de 35,7°C. Enfin, la température à l'équilibre est plus élevée pour PDMA-UCST-C2 qui est plus riche en complexe de nickel, en comparaison de PDMA-UCST-C1 (**Figure 78D**).

Pour des applications biomédicales, il est important de considérer la densité de puissance du laser utilisée. Cette valeur doit être plus faible que 0,73 W/cm² pour une irradiation avec une source laser de 980 nm^{106,107}. Toutefois, l'exposition de cette source laser doit permettre l'augmentation de la température au-dessus de 45°C afin de générer un effet hyperthermique à l'intérieur des cellules malignes. En revanche, la température de l'eau contenue dans les cellules saines voisines ne doit pas excéder 42°C afin de ne pas endommager leur physiologie de façon irréversible. Ainsi, nos nanosystèmes pourraient être de parfaits candidats pour cette application. En effet, pour une densité de puissance laser de seulement 0,16 W/cm², une augmentation de la température de plus de 10°C est observée pour les nanogels, tandis que l'augmentation de la température de l'eau n'excède pas 5°C. Dans ces conditions, il serait possible de générer un effet hyperthermique local sans endommager les tissus sains environnants. De plus, cette augmentation significative

de la température ne serait pas utilisée uniquement pour générer un effet hyperthermique, mais également pour engendrer la transition de volume des nanogels, permettant la libération du principe actif par simple diffusion.

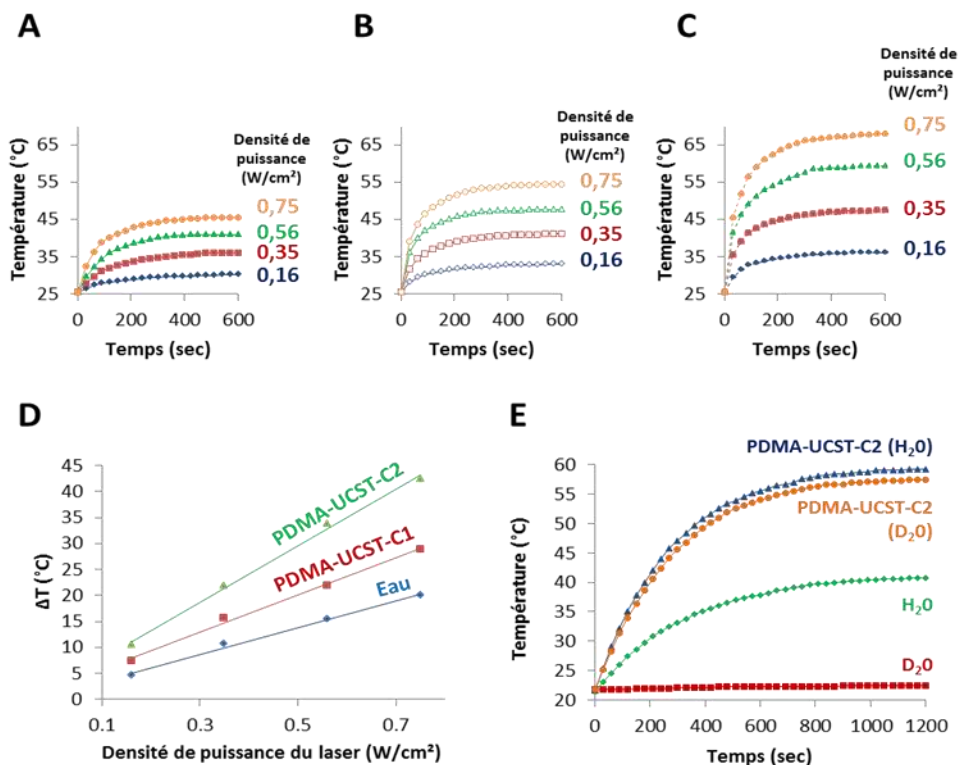


Figure 78. Variation de température en fonction du temps d'exposition à différentes densités de puissance du laser émettant dans le NIR pour : (A) l'eau pure, (B) PDMA-UCST-C1 dans l'eau à 0,1 wt% et (C) PDMA-UCST-C2 dans l'eau à 0,1 wt%. (D) Températures maximales atteintes à l'équilibre thermique en fonction de la densité de puissance du laser pour l'eau, PDMA-UCST-C1 et PDMA-UCST-C2. (E) Variation de la température en fonction du temps d'exposition à la source NIR pour l'eau, l'eau deutérée, PDMA-UCST-C2 dispersé dans l'eau et l'eau deutérée à 0,1 wt% (0,94 W/cm²).

Afin de démontrer cette transition de volume induite par l'effet photothermique du complexe de nickel, la transmittance de PDMA-UCST-C1, dispersé dans l'eau, a été mesurée en fonction de la température lorsque celle-ci est fixée par une cellule Peltier ou lorsque l'échantillon est exposé à la source NIR. Dans un premier temps, l'échantillon dispersé dans l'eau a été placé dans une cellule de spectrophotométrie. Suite à la

stabilisation de la température, à 24,5°C à l'aide d'une cellule Peltier, la température a été augmentée à différentes températures définies. La transmittance a été mesurée simultanément toutes les secondes pendant 10 minutes. La **Figure 79** illustre les profils de transmittance en fonction du temps pour les 5 températures définies (**Figures 79A et 79C**). Lors d'une seconde étape, suite à la stabilisation de l'échantillon à 24,5°C, la source NIR a été placée devant l'échantillon à différentes puissances. La transmittance et la température de l'échantillon ont été mesurées au cours du temps d'irradiation. Les **Figures 79B et 79D** représentent, respectivement les profils de transmittance et de température. Lors de l'irradiation, quelque soit la puissance du laser utilisée, les transmittances observées sont plus élevées que celles prévues en considérant les transmittances de références de la **Figure 79A**. Par exemple, pour une puissance de 0,75 mW, la température d'équilibre atteinte sous irradiation est de 34,9°C. Toutefois, la transmittance observée dans cette condition correspond à celle de l'échantillon chauffé à 50°C à l'aide de la cellule Peltier (**Figure 79A**). Lorsque l'échantillon est chauffé à l'aide d'une cellule Peltier, la température est homogène dans l'ensemble de l'échantillon et correspond à celle fixée par l'appareil. En revanche, lorsque l'échantillon est exposé à la lumière proche infrarouge, un gradient de température s'établit à partir du cœur de nickel. La température à l'intérieur des nanogels est plus élevée qu'à l'extérieur de ceux-ci, conduisant à une température d'équilibre. Ainsi, pour des températures d'équilibres identiques lorsque l'échantillon est chauffé à l'aide d'une cellule Peltier ou lorsqu'il est irradié, les transmittances observées seront plus élevées dans le second cas puisque l'état de gonflement de l'échantillon est supérieur.

Finalement, à partir des profils de températures, l'efficacité de conversion photothermique (η) a été évaluée pour PDMA-UCST-C2. La valeur η , correspondant au ratio entre l'énergie dissipée sous forme de chaleur et l'énergie radiative absorbée par l'échantillon, a été déterminée en utilisant le modèle de balance énergétique. Les détails du modèle sont reportés dans le chapitre « Matériels et Méthodes ». L'effet de 3 paramètres sur η ont été étudiés ; la densité de puissance du laser, la concentration en nanogels et la nature du solvant. Les valeurs obtenues sont reportées dans le **Tableau 10**.

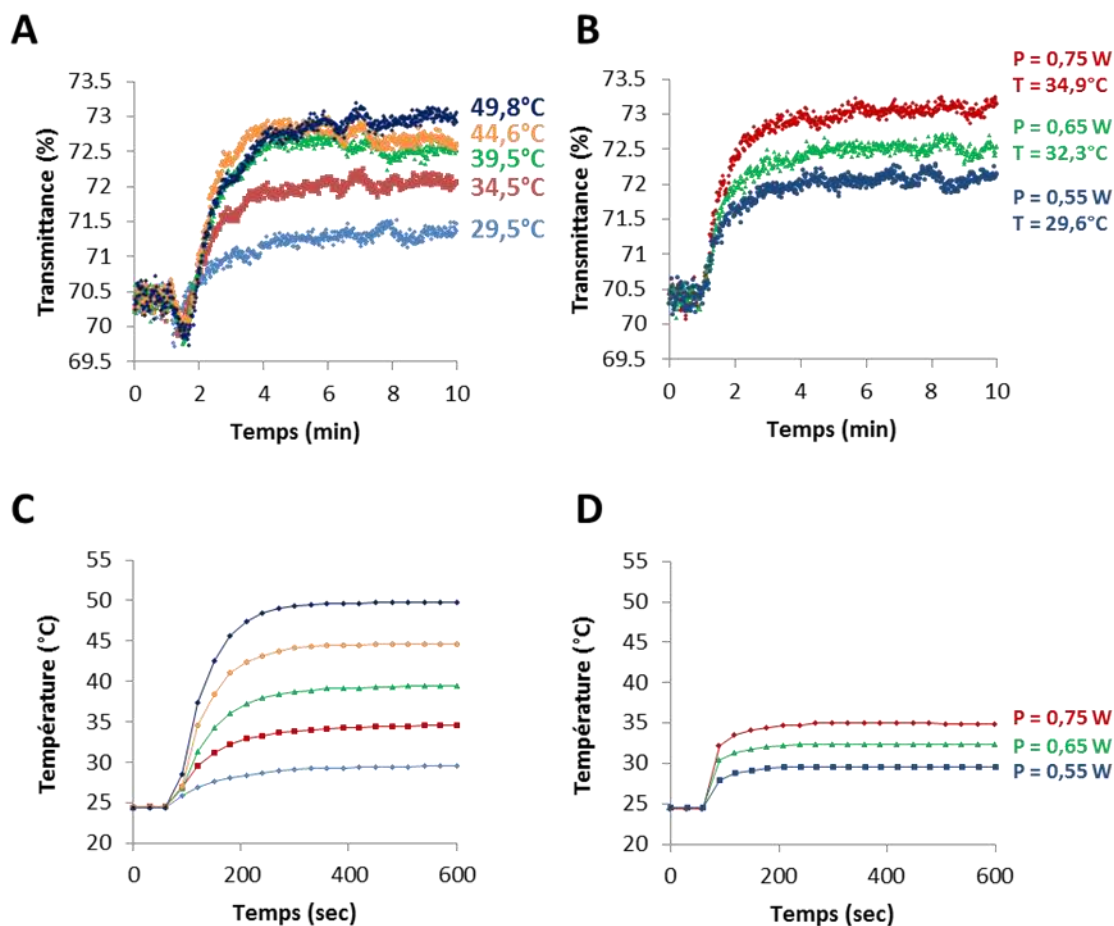


Figure 79. Variation de la transmittance en fonction du temps pour PDMA-UCST-C1 (0,1 wt% dans l'eau) (A) thermostaté à différentes températures grâce à une cellule Peltier et (B) exposé à différentes puissances laser (la température de la solution sous irradiation laser est aussi indiquée). Variation de la température en fonction du temps pour PDMA-UCST-C1 (0,1 wt% dans l'eau) (C) thermostaté à différentes températures (comme dans A) grâce à une cellule Peltier et (D) exposé à différentes puissance laser (comme dans B).

Puisque η est un paramètre intrinsèque pour chaque matériau pour un solvant donné, il n'est pas étonnant d'observer des valeurs similaires lorsque la densité de puissance du laser varie. Toutefois, les deux autres paramètres affectent fortement l'efficacité de conversion de la lumière en chaleur. La diminution de la concentration de la suspension de 0,1 à 0,05 wt% conduit à une augmentation de la valeur de l'efficacité de conversion photothermique, passant de 54,0 à 64,9%. Ce résultat peut s'expliquer par un effet de diffusion de la lumière

qui est plus important lorsque la concentration en nanoparticules est plus élevée, conduisant à réduire le processus d'absorption. Pour une concentration de 0,1 wt%, la substitution de l'eau par l'eau deutérée provoque une diminution de la valeur de η , passant de 54,0 à 49,2%. Cette légère diminution s'explique par le fait que l'eau deutérée ne participe pas au processus de conversion de la lumière NIR sous forme de chaleur, tandis que l'eau y participe. Tel que le montre la **Figure 78E**, l'exposition de l'eau à la source NIR (sans nanogels) conduit à une augmentation de la température de 19,4°C, contre seulement 0,7°C pour l'eau deutérée, et ceci pour la même puissance lumineuse.

Tableau 10. Valeurs d'efficacité de conversion photothermique (η) de PDMA-UCST-C2 pour différentes conditions.

Concentration en nanogels	[Ni]	Densité de puissance du laser	Solvant	η
wt%	$\mu\text{g/mL}$	W/cm^2		
0,05	1,29	0,54	H ₂ O	0,649
0,1	2,58	0,15	H ₂ O	0,542
0,1	2,58	0,54	H ₂ O	0,540
0,1	2,58	0,74	H ₂ O	0,529
0,1	2,58	0,54	D ₂ O	0,492

Pour les systèmes sensibles à la lumière NIR, les performances de conversion photothermique sont généralement démontrées au travers des profils de températures, de la même façon que pour la **Figure 78B**. En revanche, le terme η est rarement déterminé, conduisant à une comparaison rigoureuse difficile entre les différents systèmes. Le **Tableau 11** reporte quelques valeurs extraites d'études de la littérature mettant en jeu des nanosystèmes sensibles aux NIR. La valeur obtenue pour les nanogels réticulés par l'intermédiaire du complexe de nickel est également insérée dans ce tableau. Malgré le fait qu'il existe une grande disparité des conditions expérimentales, notamment en termes de concentrations et de puissance du laser, il semblerait que les nanogels à base de Ni(SC₁₀Styr)₄ soient classés parmi les systèmes les plus performants. En effet, pour une

concentration très faible en nickel de 1,29 µg/mL, une efficacité de 65% est atteinte lorsque les nanogels, dispersés dans l'eau, sont irradiés avec une densité de puissance de 0,54 W/cm². Toutefois cette efficacité élevée est liée également à la contribution de l'eau, capable de convertir une partie de l'énergie sous forme de chaleur. Néanmoins, en dépit du fait que cette efficacité chute à 49% lors de la substitution de l'eau par l'eau deutérée, ces nanosystèmes restent parmi les plus performants.

4.3.4. Chargement et libération contrôlée de Nile red

Afin de démontrer la libération contrôlée induite par la lumière NIR par ces nanogels, des essais de chargement et de libération de Nile Red ont été réalisés. Le Nile Red a été choisi comme modèle de molécule hydrophobe. Ce colorant a été chargé dans les nanogels en utilisant la méthode de transfert de solvant selon le protocole décrit dans le chapitre « Matériels et Méthodes ». Après calibration (**Figure 80A**), les capacités de chargement de PDMA-UCST-C1 et PDMA-UCST-C2 ont été déterminées par fluorescence. PDMA-UCST-C1 et PDMA-UCST-C2 contiennent, respectivement, 7,6 µg et 9,6 µg de Nile Red par mg de nanogels.

Les essais de libération ont été menés en utilisant le dispositif présenté à la **Figure 80B**. L'échantillon est placé à l'intérieur d'une petite capsule dont le fond est constitué d'une membrane de dialyse permettant le passage de petites molécules (MWCO : 12-14 kDa). Cette capsule est placée à l'intérieur d'une cellule en quartz contenant une solution aqueuse de surfactant (Pluronic F127 à 0,1 wt%). La solution de surfactant permet la stabilisation en solution aqueuse du Nile Red libéré par les nanogels, permettant la mesure de sa fluorescence. La cellule de quartz est placée dans un dispositif Peltier afin de contrôler avec précision la température. Celle-ci est maintenue à 20°C pendant toute la durée des mesures afin de maintenir constante la concentration micellaire critique du F127. Finalement, la source laser NIR est placée au-dessus de la capsule et la fluorescence de la suspension de F127 est mesurée en fonction du temps d'exposition, et ceci pour différentes densités de puissance du laser. La **Figure 81** montre l'évolution des spectres de Nile Red au cours du temps pour trois conditions. À partir de ces courbes, l'intensité de fluorescence est extraite à 652 nm et reportée aux **Figures 82A et 82B**.

Tableau 11. Comparaison des valeurs de η de nos nanogels avec les autres systèmes reportés dans la littérature.

Matériaux	Longueur d'onde du laser	Densité de puissance du laser	Concentration	η	Réf.
	nm	W/cm ²	µg/mL		
Nanocristaux de palladium	808	8	50	93,4	¹⁰⁸
Alliage nanostructurée de Au-Ag	808	1	80	80,4	¹⁰⁹
Nanogels de Ni(SC₁₀Styr)₄	980	0,54	1,29	64,9	
Oxyde de graphène	808	0,2	1 000	63,0	¹⁷
Nanocristaux de Cu _{7,5} S ₄	980	0,72	40	56,7	¹⁰⁶
Nanostructures de Au@Pt	808	10	500	52,1	¹¹⁰
Nanocristaux de CuFeS ₂	808	4,92	20	49,0	¹¹¹
Nanoparticules de polyaniline	808	0,5	2 000	48,5	¹¹²
Nanobâtonnets d'or	808	0,8	10	45,8	¹¹³
Nanoparticules de polypyrrole	808	1	20	45,0	¹¹⁴
Nanosphères de dopamine-mélanine	808	2	200	40,0	¹¹⁵
Nanoparticules de Cys-CuS	980	0,72	50	38,0	¹⁰⁷
Oxyde de graphène	980	0,2	1 000	35,0	¹⁷
Nanocristaux de Cu ₉ S ₅	980	0,51	40	25,7	¹¹⁶
Nanobâtonnets d'or	1064	0,8	10	21,6	¹¹³

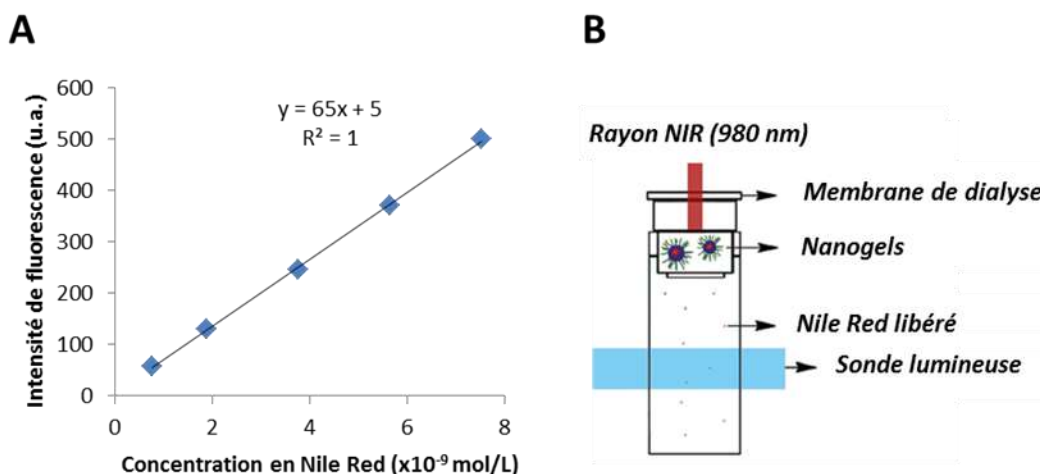


Figure 80. (A) Courbe d'étalonnage du Nile Red dans le DMSO permettant le dosage du Nile Red piégé dans les nanogels. (B) Dispositif utilisé pour étudier la libération contrôlée photo-induite du Nile Red.

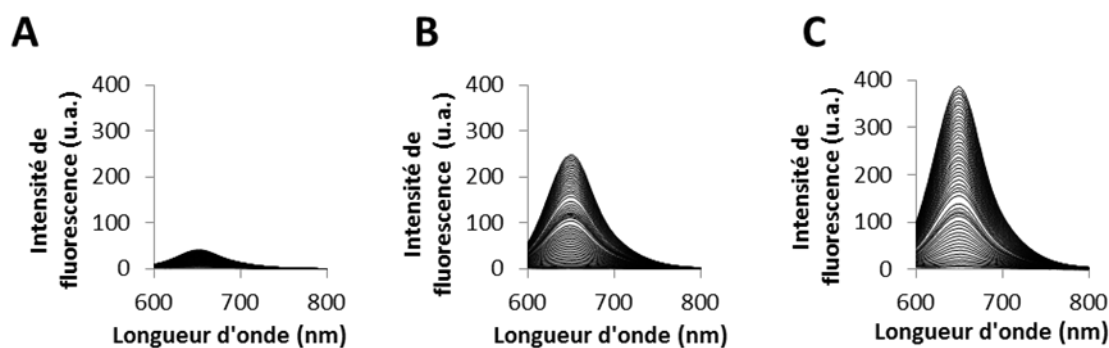


Figure 81. Spectres de fluorescence du Nile Red enregistrés en fonction du temps d'exposition à la source laser NIR pour (A) PDMA-UCST-C1 à 0 W/cm², (B) PDMA-UCST-C1 à 2,74 W/cm² et (C) PDMA-UCST-C2 à 2,74 W/cm².

La **Figure 82A** compare l'intensité de fluorescence du Nile Red libéré par PDMA-UCST-C1 exposé à différentes densités de puissance laser, tandis que la **Figure 82B** compare les intensités de fluorescence du Nile Red libéré de PDMA-UCST-C1 et PDMA-UCST-C2, exposés aux mêmes densités de puissance laser. La première observation cohérente est que la quantité de Nile Red libéré est plus importante lorsque la densité de puissance du laser augmente (**Figure 82A**). Tel que démontré précédemment à la **Figure 78C**, l'augmentation

de la densité de puissance du laser conduit à une augmentation de la température à l'équilibre. Cette augmentation de la température permet, d'une part, d'atteindre un état de gonflement plus important entraînant une diminution de l'encombrement stérique du Nile Red au sein des chaînes de copolymère. D'autre part, l'augmentation de la température conduit également à l'augmentation du mouvement Brownien, favorisant la diffusion du colorant hydrophobe au-travers des chaînes de copolymère.

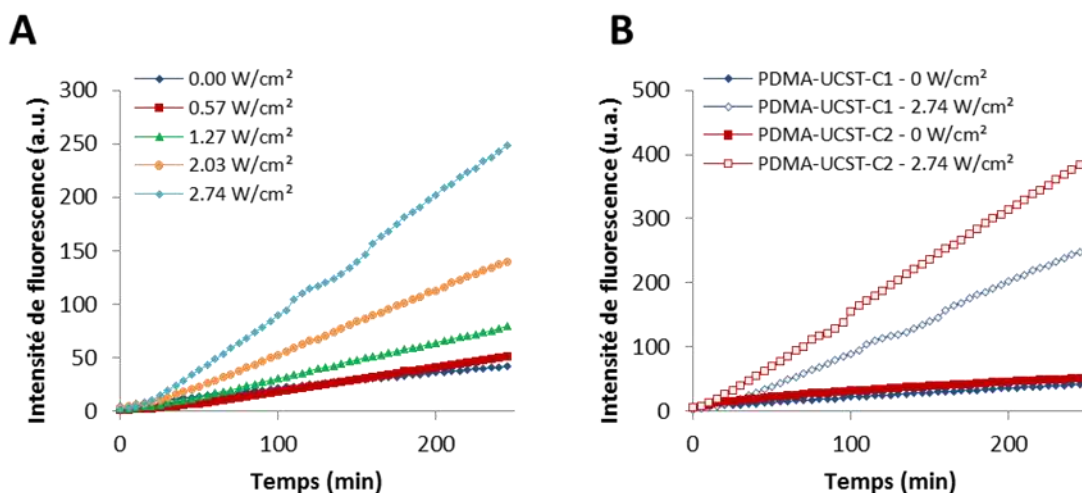


Figure 82. (A) Variation de l'intensité de fluorescence du Nile Red (à 652 nm) libéré dans le dialysat par PDMA-UCST-C1 pour différentes densités de puissance du laser NIR. (B) Comparaison des intensités de fluorescence de Nile Red libéré dans le dialysat par PDMA-UCST-C1 et PDMA-UCST-C2 à 0 et 2,74 W/cm².

Afin de vérifier le contrôle temporel de la libération photo-induite, PDMA-UCST-C1 a été exposé à plusieurs cycles successifs de commutation ON-OFF de la source laser (0 et 2,03 W/cm²). La **Figure 83A** montre l'évolution des spectres de fluorescence du Nile Red libéré dans le dialysat au cours du temps. Les spectres bleus et rouges correspondent, respectivement, aux spectres enregistrés lorsque la source laser est allumée et éteinte. À partir de ces spectres, les intensités de fluorescence ont été extraites à 652 nm et reportées à la **Figure 83B**. Les résultats démontrent l'habileté des nanogels à libérer un composé hydrophobe avec un contrôle temporel. En effet, la cinétique de libération du Nile Red est

plus rapide lorsque le laser est allumé, tandis que celle-ci est ralentie lorsque la source NIR est éteinte.

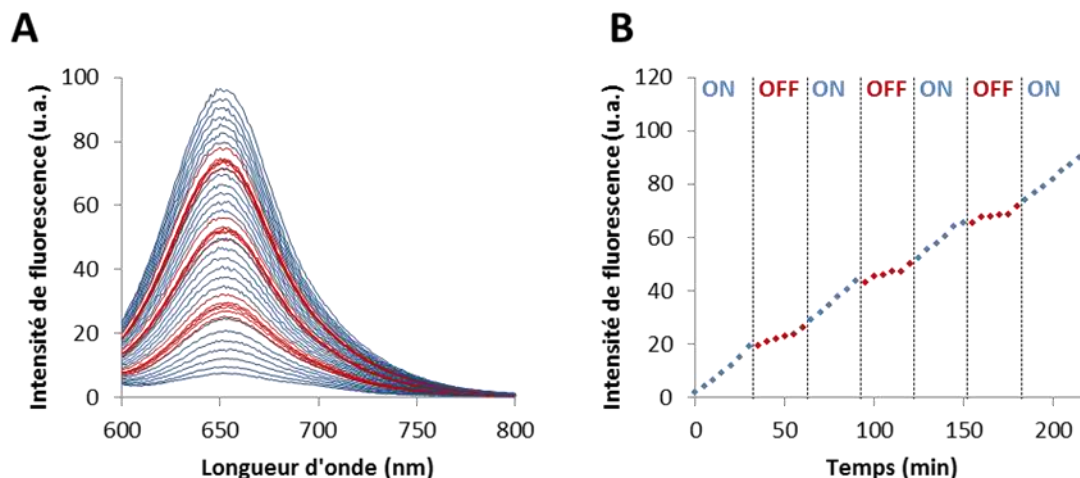


Figure 83. (A) Spectres de fluorescence et (B) intensité de fluorescence à 652 nm du Nile Red libéré dans le dialysat par PDMA-UCST-C1 lors de plusieurs cycles successifs de commutation ON-OFF de la source laser (densité de puissance : $2,03 \text{ W/cm}^2$).

4.4. Conclusions et Perspectives

4.4.1. Conclusions

Des nanogels possédant une thermosensibilité positive ont été obtenus par réticulation de copolymères à base d'acrylamide et d'acrylonitrile. Pour ce projet, un agent de réticulation absorbant dans le NIR a été développé par l'équipe de Franck Camerel. Ce complexe à base de nickel-bis(dithiolène) possède la capacité d'absorber la lumière NIR et de convertir une partie de cette énergie radiative sous forme de chaleur. L'efficacité de conversion photothermique (η) a été déterminée en utilisant le modèle de balance énergétique. En fonction des conditions opératoires utilisées, l'efficacité de conversion de la lumière en chaleur peut atteindre jusqu'à 64%, classant ces nanogels parmi les systèmes les plus efficaces. La chaleur générée par les nanogels exposés à la source NIR, engendre la transition de phase du copolymère thermosensible, permettant ainsi, une augmentation de volume des nanogels. Cette augmentation de volume favorise la libération par diffusion de molécules hydrophobes piégées au sein des chaînes de copolymères. Cette diffusion du

Nile Red jusqu'à l'extérieur des nanogels est favorisée par l'augmentation de la densité de puissance du laser. En effet, puisque la température atteinte est plus élevée, ceci entraîne un état de gonflement des nanogels plus important et un mouvement Brownien plus marqué. De plus, une augmentation significative de la température peut être observée avec l'utilisation d'une densité de puissance très basse ($0,16 \text{ W/cm}^2$) et une faible concentration en nanogels ($2,58 \text{ µg/mL}$). Les propriétés de ces nanogels démontrent leur potentiel pour des applications biomédicales, notamment par la combinaison de traitements photothermiques et chimiothérapeutiques.

4.4.2. Perspectives

Malgré le fait que ces nanogels aient démontré une efficacité de conversion photothermique exceptionnelle, certaines mesures complémentaires et/ou améliorations pourraient être apportées à ces systèmes afin qu'ils puissent être utilisés pour des applications biomédicales. Ces mesures complémentaires sont de deux natures ; physico-chimiques et biologiques.

1) Mesures physico-chimiques complémentaires :

- a. il serait intéressant de déterminer précisément la température interne des nanogels sous irradiation. Plusieurs essais ont été menés dans cette optique, notamment par des mesures de fluorescence (intensité et durée de vie) en utilisant l'unité coumarine présent dans les chaînes de polymères. Néanmoins, les mesures obtenues n'étaient pas significativement différentes pour être interprétées avec fiabilité.
- b. les propriétés thermosensibles ont été évaluées par diffusion dynamique de la lumière lorsque la température des échantillons était contrôlée par la cellule Peltier. En revanche, la variation de volume des nanogels sous irradiation n'a pas fait l'objet de mesures plus précises (diamètre). Il serait donc intéressant de mettre en place une méthodologie permettant ce type de mesures.

2) Mesures biologiques :

- a. il serait intéressant d'étudier l'effet photothermique au travers d'une membrane biologique.

- b. l'agent de transfert de chaîne utilisé pour la synthèse de ces nanogels possède des fonctions acides aux extrémités. Ces fonctions pourraient être modifiées par un ligand biologique (protéines, sucre,...) permettant un ciblage actif des nanoparticules au regard d'une catégorie de cellules. Ce ciblage actif pourrait être évalué
- c. des essais de cytotoxicité seraient nécessaires.

Néanmoins, certains aspects limitent l'utilisation de ce type de nanoparticules pour des applications biomédicales :

- 1) La synthèse de ces nanogels requière de nombreuses étapes de synthèse, dont certaines d'entre elles sont relativement complexes, notamment celles relatives à la synthèse du composé $\text{Ni}(\text{SC}_{10}\text{Styr})_4$.
- 2) La quantité de molécules d'intérêt pouvant être chargée à l'intérieur des nanogels est limitée.
- 3) La longueur d'onde pour laquelle le complexe de nickel absorbe et démontre un effet photothermique significatif conduit à l'échauffement de l'eau également (980 nm).

Ces limites pourraient être palliées par la synthèse de nouveaux nanosystèmes dont :

- 1) La synthèse serait plus simple, rapide et reproductible.
- 2) Le taux de chargement de molécules d'intérêts serait plus important.
- 3) La longueur d'onde d'excitation n'engendrerait pas l'échauffement de l'eau (par exemple 808 nm).

C'est l'objectif du dernier projet de ce doctorat, avec notamment la synthèse de systèmes de type cœur-coquille (« *Yolk-Shell* »). Pour ce second projet, une nanoparticule d'or sphérique, responsable des propriétés photothermiques, sera entourée d'une nanocapsule de PAAm-co-AN. Entre les couches de polymère et la nanoparticule d'or interne se trouve une cavité capable de stocker une grande quantité de molécules d'intérêts. Toutefois, pour ces systèmes cœur-coquille, la couche de polymère doit être réticulée. Ainsi, une étude préalable est nécessaire afin de vérifier que la réticulation du PAAm-co-AN par un agent de réticulation (ici le MBA) n'affecte pas les propriétés thermosensibles. Le **Chapitre 5**

aura pour but d'étudier les paramètres de synthèse influençant les propriétés thermosensibles d'hydrogels macroscopiques à base de PAAm-co-AN. Puis le **Chapitre 6** reportera la synthèse de systèmes de type cœur-coquille.

CHAPITRE 5. Quels sont les paramètres influençant la température de transition de volume d'hydrogels macroscopiques à base de PAAm-co-AN?

5.1. Introduction spécifique

5.1.1. Définitions

Un hydrogel est un réseau tridimensionnel capable d'absorber une très grande quantité d'eau en comparaison avec sa masse sèche. On définira le taux de gonflement (TG) par le ratio entre sa masse à l'équilibre suite à l'absorption d'eau, et sa masse sèche (Relation [38])¹¹⁷⁻¹¹⁹.

$$TG = \frac{m_{\text{gonflé à l'équilibre}}}{m_{\text{sec}}} \quad [38]$$

Le taux de gonflement est étroitement relié aux paramètres caractérisant l'hydrogel, tels que :

- *la nature du polymère*

C'est la nature du polymère, et particulièrement les fonctions portées par celui-ci qui confèrent un caractère plus ou moins hydrophile à l'hydrogel. Des fonctions capables de former des liaisons hydrogènes, telles que des alcools, des amines primaires, des fonctions acides ou des fonctions ionisables favoriseront l'entrée d'eau au sein de l'hydrogel.

- *la densité de réticulation*

La densité de réticulation se traduit par le nombre de nœuds de réticulation (**Figure 84**). Plus le nombre de nœuds de réticulation est important, plus le réseau sera dense, limitant l'entrée d'eau à l'intérieur de l'hydrogel.

- *la masse molaire entre deux points de réticulation M_w*

Cette masse entre deux points de réticulation est à distinguer de la porosité¹²⁰. Une masse importante peut conduire à une porosité importante, mais aussi à une porosité faible dans

le cas où, il y aurait une organisation à l'échelle micrométrique des chaînes de polymère (interaction intra-chaîne ou cristallisation).

- la porosité ξ

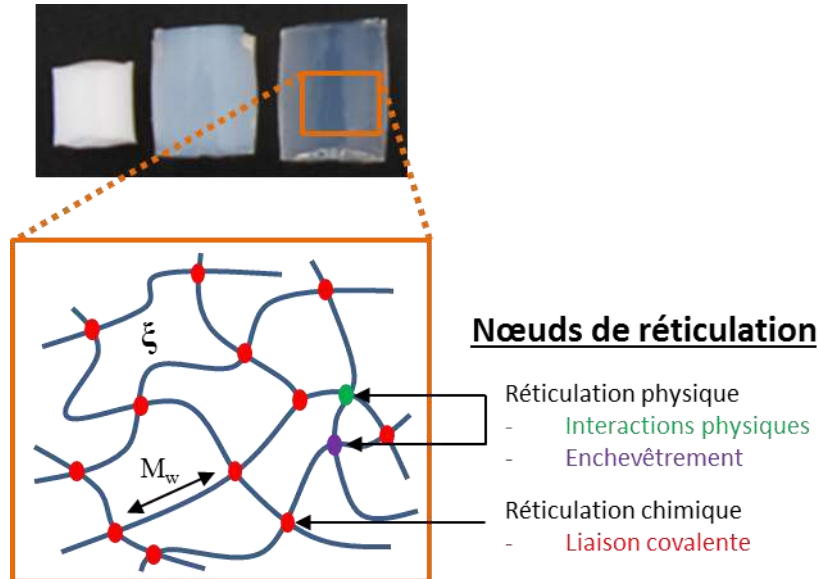


Figure 84. Paramètres définissant un hydrogel.

En plus des impacts que ces paramètres ont sur le taux de gonflement, ils vont également influencer d'autres facteurs importants tels que le coefficient de diffusion de molécules au travers du réseau tridimensionnel. Mais également les propriétés mécaniques de l'hydrogel.

Ce sont le taux de gonflement, le coefficient de diffusion et les propriétés mécaniques qui orienteront les applications potentielles des hydrogels obtenus.

5.1.2. Réticulation des hydrogels

De nombreuses classifications pour les hydrogels sont possibles. Si on considère la nature de la réticulation, les hydrogels peuvent être classés en deux grandes catégories^{117,121-124} :

- Les hydrogels chimiques pour lesquels la réticulation s'établit par l'intermédiaire de liaisons covalentes. La réticulation chimique des hydrogels peut s'établir *in situ*, c'est-à-dire en même temps que la synthèse des chaînes de polymères. Celle-ci peut

aussi s'établir en post-polymérisation en faisant réagir des fonctions complémentaires.

- Les hydrogels physiques pour lesquels la réticulation s'établit par l'intermédiaire d'interactions physiques ou non-covalentes¹²⁵ telles que : des liaisons hydrogènes⁶¹, des interactions électrostatiques, des liaisons Π -stacking. Cette réticulation peut également s'effectuer par enchevêtrement des chaînes de polymère ou cristallisation locale formant des microdomaines.

5.1.3. Cas des hydrogels stimuli-répondants - Nature de la transition de phases

L'attrait pour les hydrogels stimuli-répondants s'explique par leurs capacités à modifier leur état physique, leur forme, leur volume, leurs propriétés mécaniques et/ou leurs propriétés optiques lorsqu'ils sont exposés à une variation de leur environnement. Ce stimulus peut être de différentes natures et la revue bibliographique de M. C. Koetting *et collab.*, reporte de nombreux exemples¹¹⁷.

Concernant les hydrogels thermosensibles, ces derniers vont modifier leurs propriétés sous l'effet d'un changement de température, entraînant une variation de solubilité du polymère réticulé chimiquement ou physiquement.

En fonction de la nature de la réticulation, il sera possible d'observer deux types de transition :

- lorsque la réticulation est physique, une transition de type sol-gel est généralement observée. Par exemple, pour des hydrogels de PNIPAAm réticulés physiquement, pour une température supérieure à la température de transition, l'hydrogel est solide. Puis si la température est abaissée en-dessous de la température de transition, l'hydrogel se solubilise et devient un gel.
- lorsque la réticulation est chimique, il n'est plus possible de « rompre » les liens qui maintiennent la forme de l'hydrogel. Ainsi, lors du changement de température, une variation du volume de l'hydrogel sera observée. De cette variation de volume,

il en résulte une variation des autres propriétés (optiques, mécaniques et de diffusion des molécules).

La **Figure 85** illustre les deux types de transition.

Dans cette étude, nous travaillerons avec des hydrogels chimiques pour lesquels une transition de volume positive (expansion) devrait être observée lorsque la température augmente. Bien que ce projet ne constitue qu'une étude préliminaire pour la suite de ces travaux de doctorat, ces hydrogels démontrant une thermosensibilité positive pourraient être utilisés pour diverses applications, notamment en cosmétique ou pour le domaine biomédical.

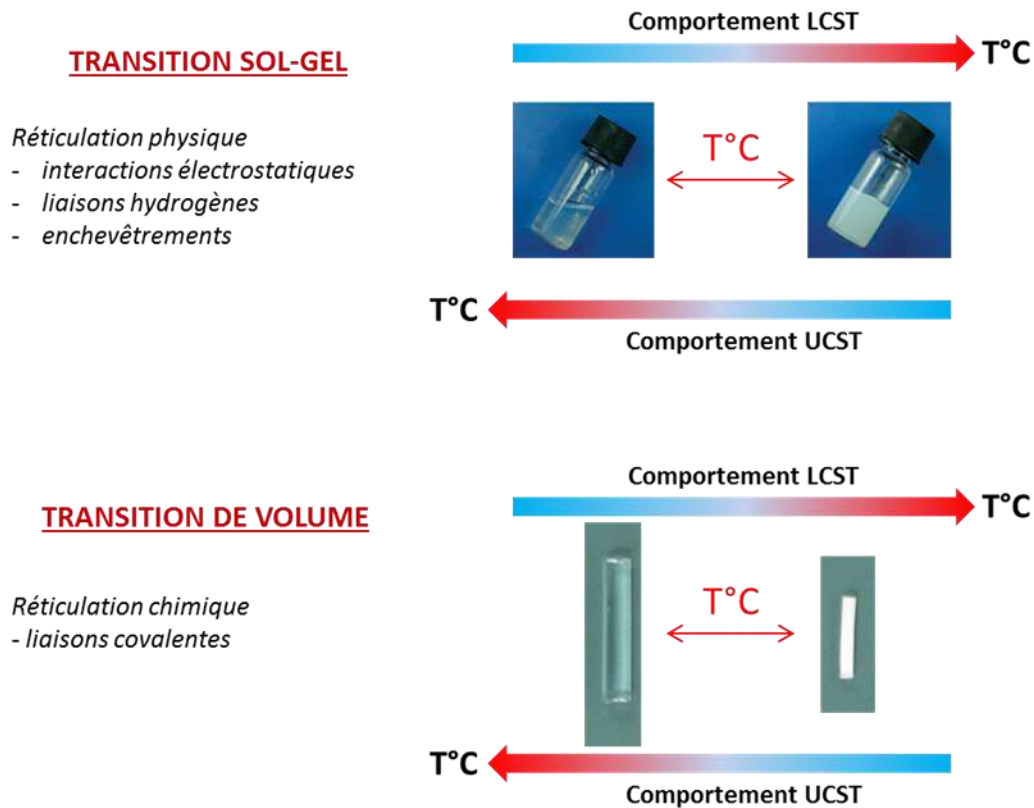


Figure 85. Type de la transition pour des hydrogels LCST/UCST en fonction de la nature de la réticulation.

5.2. Objectifs de l'étude

La majorité des études issues de la littérature, relatives aux propriétés du PAAm-co-AN, étudient le comportement du copolymère en solution ou sous forme d'auto-assemblages. Dans cette étude préliminaire, nous souhaitons vérifier que ce copolymère conserve ses propriétés thermosensibles lorsque celui-ci est réticulé chimiquement. Ainsi, plusieurs séries d'hydrogels à base de PAAm-co-AN ont été synthétisées par polymérisation radicalaire libre en présence d'un agent de réticulation, le méthylène-bis-acrylamide (MBA). Les réactions de polymérisation ont été réalisées dans l'eau en utilisant le persulfate d'ammonium (APS) comme initiateur. Les propriétés du copolymère UCST à base de d'acrylamide et d'acrylonitrile ont largement été présentées dans le **Chapitre 1**. Elles ne seront donc pas redéfinies dans ce chapitre.

Les hydrogels synthétisés dans cette étude devraient démontrer une transition de volume positive par augmentation de la température. Néanmoins, plusieurs paramètres sont susceptibles d'influencer le taux de gonflement (TG) et la température de transition de volume ($T_{\text{Transition}}$). Dans cette étude, nous nous proposons d'étudier l'effet des 3 paramètres suivants :

- *la concentration en agent de réticulation :*

Sa quantité va définir la densité de réticulation des hydrogels. Son augmentation devrait avoir pour conséquence de diminuer la masse molaire entre deux points de réticulation et par conséquent de diminuer le taux de gonflement. En revanche, en se référant aux quelques études reportées dans la littérature, l'augmentation ou la diminution de MBA ne devrait pas affecter la température de transition de volume.

- *le ratio molaire entre l'acrylamide et l'acrylonitrile :*

L'augmentation de ce ratio devrait avoir pour conséquence de diminuer la température de transition de volume puisque les hydrogels seraient plus hydrophiles. De plus, on pourrait s'attendre à observer un taux de gonflement plus important pour les ratios AAm/AN plus élevés.

- *la cinétique de polymérisation :*

Plusieurs études reportent l'utilisation du TEMED comme catalyseur de polymérisation. Ainsi, nous étudierons l'effet de l'ajout ou non de TEMED sur les deux paramètres ; taux de gonflement et température de transition de volume.

Le **Tableau 12** reporte donc les hypothèses citées ci-dessus. Cette étude a pour but de valider ou invalider ces hypothèses, mais également de fournir une interprétation qualitative des résultats obtenus.

Tableau 12. Hypothèses sur les effets des 3 paramètres de synthèse sur le taux de gonflement et sur la température de transition de volume.

	Effet sur TG	Effet sur $T_{Transition}$
Augmentation de la concentration en MBA	diminution	aucun effet
Augmentation du ratio molaire entre acrylamide et acrylonitrile	augmentation	diminution
Augmentation de la cinétique de polymérisation par ajout de TEMED	aucun effet	aucun effet

5.3. Résultats

5.3.1. Influence de la quantité d'agent de réticulation

Cinq hydrogels possédant le même ratio molaire entre acrylamide et acrylonitrile (ratio molaire AAm/AN = 2) mais avec différentes concentrations en agent de réticulation MBA ont été synthétisés. Les conditions de synthèse sont reportées dans le **Tableau 5** et les échantillons correspondant à cette partie de l'étude correspondent aux conditions 2, 5, 6, 7 et 8 de ce tableau. La **Figure 86** montre la variation du taux de gonflement avec la température pour les 5 conditions. Cette figure montre que la concentration affecte fortement le taux de gonflement et la température de transition de volume de ces hydrogels.

Influence de la concentration en MBA sur le taux de gonflement

Le taux de gonflement est d'autant plus faible que la concentration en agent de réticulation est élevée. Ce résultat est logique puisqu'en augmentant la concentration en agent de réticulation, on augmente la densité de réticulation; Ainsi la quantité d'eau pouvant être absorbée est moins importante.

Influence de la concentration en MBA sur la température de transition de volume

Quelque soit la concentration en MBA utilisée, tous les hydrogels de cette série démontrent un comportement de type UCST très marqué. En effet, lorsque la température augmente au-delà de 40 à 80°C, selon la concentration en MBA, le volume augmente très fortement. Les valeurs de température de transition de volume sont reportées dans le **Tableau 5**. Ces valeurs ont été déterminées en considérant le point d'inflexion des courbes de taux de gonflement en fonction de la température.

Si l'on compare la température de transition de volume de l'hydrogel le moins concentré en MBA (échantillon MBA-1) avec la température de transition de phase du copolymère de même composition en AAm et AN (échantillon P(AAm-co-AN)-2), on constate que ces valeurs sont identiques. En revanche une très faible augmentation de la concentration en MBA affecte très fortement la température de transition de volume des hydrogels. En effet, une variation de moins de 1,5 %mol en MBA entraîne une variation de la température de transition de volume d'environ 40°C passant de 38°C pour une concentration de 0,46 %mol en MBA à 77°C pour une concentration en MBA de 1,50 %mol. Ce résultat est surprenant puisque a priori, la température de transition de volume de ces hydrogels devrait être gouvernée par la variation du ratio molaire entre acrylamide et acrylonitrile. Les spectres infrarouges enregistrés pour ces 5 échantillons ne démontrent d'ailleurs aucune variation significative de composition.

Cette variation de température de transition de volume pourrait s'expliquer par la nature hydrophobe de l'agent de réticulation MBA. En effet, la solubilité du MBA dans l'eau (20 g/L à 20°C – donnée fournie par le fournisseur Sigma-Aldrich) est inférieure à celles de l'acrylamide (2040 g/L à 25°C) et de l'acrylonitrile (73,5 g/L à 20°C). L'hydrophobicité du MBA peut donc affecter la température de transition de volume des hydrogels. En effet,

lorsque la concentration en MBA augmente, l'hydrogel devient de plus en plus hydrophobe entraînant une augmentation de la température de transition de volume. Cette variation de température de transition de volume avec la concentration en agent de réticulation n'est pas systématiquement observée pour plusieurs raisons. D'une part, si la différence d'hydrophobicité entre l'agent de réticulation et les monomères n'est pas suffisamment élevée, la variation de la température de transition de volume sera davantage gouvernée par la variation des ratios molaires entre les différents monomères utilisés pour la synthèse de ces hydrogels. D'autres parts, l'effet de la concentration en agent de réticulation ne peut pas être mis en évidence si la transition de volume n'est pas suffisamment marquée. Par exemple, Caykara *et collab.* ont démontré la variation du taux de gonflement en fonction de la température et de la concentration en MBA pour des hydrogels thermosensibles à base d'acrylamide et de N-isopropylacrylamide¹²⁶. On peut observer sur la **Figure 87** que la quantité de MBA affecte le taux de gonflement comme nous l'avons également démontré pour nos hydrogels. En revanche, puisque la transition de volume s'étale de 10 à 60°C, il est difficile d'observer une influence de la concentration en MBA sur la température de transition de volume (de type LCST) qui dans cet exemple d'hydrogels n'est pas marquée.

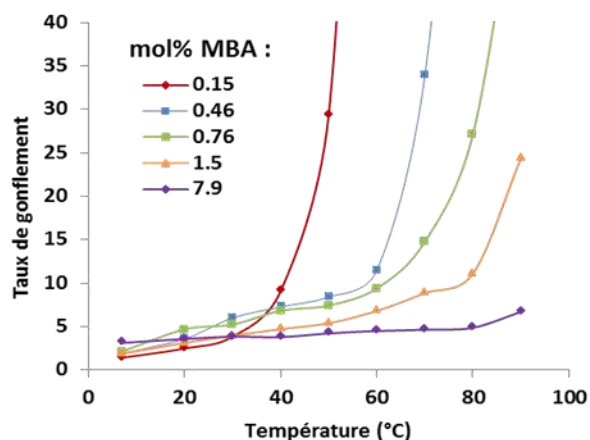


Figure 86. Variation du taux de gonflement avec la température pour 5 hydrogels possédant différentes concentrations en MBA (%mol en MBA est indiqué sur la figure). Le ratio molaire entre acrylamide et acrylonitrile lors de la synthèse est identique et égal à 2.

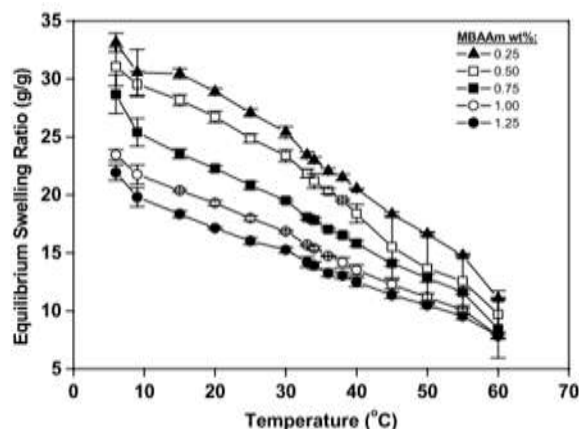


Figure 87. Variation du taux de gonflement en fonction de la température et de la concentration en agent de réticulation MBA. La figure est extraite de la publication de T. Caykara *et collab.*¹²⁶.

5.3.2. Influence du ratio molaire AAm/AN

Cette fois-ci, nous avons synthétisé plusieurs hydrogels possédant la même quantité d'agent de réticulation MBA mais possédant des ratios molaires AAm/AN différents. Ces conditions sont reportées dans le **Tableau 5** et correspondent aux échantillons 1 à 4 de ce tableau.

Influence du ratio molaire sur la température de transition de volume

La **Figure 88** reporte la variation du taux de gonflement avec la température pour ces 4 échantillons. La première observation très surprenante est que la température de transition de volume ne semble pas être très affectée par la variation du ratio molaire AAm/AN. Cette température de transition de volume se trouve autour de 60°C pour tous les échantillons. Toutefois, les spectres infrarouges enregistrés pour ces 4 conditions démontrent une différence de composition avec la variation du ratio molaire AAm/AN. En effet, comme on peut le voir sur la **Figure 89**, lorsque la quantité relative d'acrylonitrile augmente à mesure que le ratio molaire AAm/AN diminue, la bande d'absorption de la fonction nitrile C=N à 2244 cm⁻¹ augmente. Malgré cette différence de composition, la température de transition de volume ne semble pas varier de façon significative. Ce comportement est très différent de celui observé pour les copolymères de même composition synthétisés sans

l'agent de réticulation MBA (échantillons 9 à 12 du **Tableau 5**). En effet pour ces échantillons, la température de transition de phase ou point trouble, est d'autant plus élevée que le ratio molaire AAm/AN est faible. En effet, en augmentant la quantité d'AN, le copolymère est plus hydrophobe conduisant à une augmentation de la température de transition de phase, ce qui est en accord avec les diverses études précédentes. Il est donc surprenant de ne pas observer une diminution de la température de transition de volume lorsque la quantité d'acrylamide augmente. Il est probable que la quantité constante d'agent de réticulation MBA soit le paramètre contrôlant la température de transition de volume dans le cas de nos hydrogels.

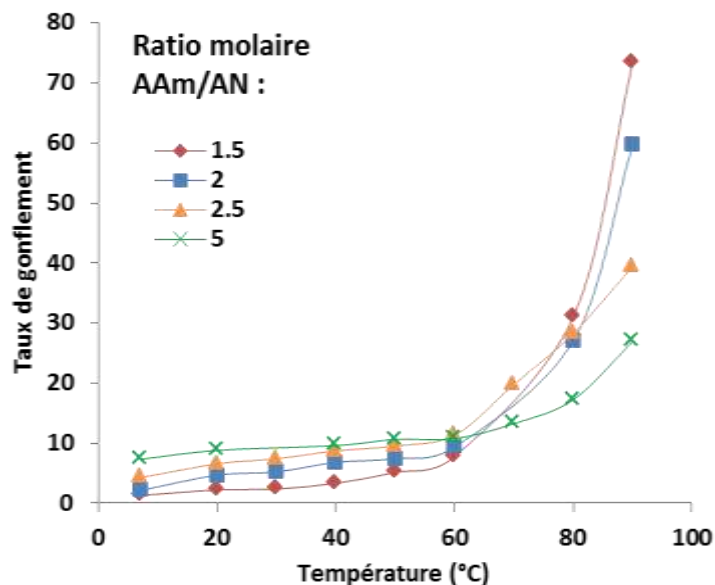


Figure 88. Variation du taux de gonflement avec la température pour 4 hydrogels possédant différents ratios molaires AAm/AN (ratio molaire AAm/AN indiqué sur la figure). La quantité d'agent de réticulation est identique pour ces 4 échantillons et est égale à 0,76%mol.

Influence du ratio molaire sur le taux de gonflement

Si la variation du ratio molaire AAm/AN ne semble pas avoir d'influence significative sur la température de transition de volume, le ratio molaire affecte le taux de gonflement de ces hydrogels. Dans la **Figure 88**, nous pouvons identifier 2 zones distinctes. Dans la première zone, pour les températures inférieures à la température de transition de volume

(de 5 à 60°C), on constate que les hydrogels sont capables d'absorber une quantité importante d'eau même si nous sommes en dessous de la température de transition. Et pour une température donnée, plus l'hydrogel est riche en acrylamide, plus le taux de gonflement est élevé. Ceci peut s'expliquer par la nature hydrophile de ces hydrogels à base d'acrylamide. En effet, l'acrylamide est un monomère hydrophile capable de former des liaisons hydrogènes avec l'eau. Ainsi plus la quantité d'acrylamide est dominante dans l'hydrogel, plus l'hydrogel est hydrophile même à basse température. V. Ozturk *et collab.* ont étudié le comportement thermosensible d'hydrogels à base d'acrylamide et de N-t-butylacrylamide (TBA)¹²⁷. Leurs analyses élémentaires montrent que les hydrogels contiennent encore des résidus d'eau même après séchage. Ils expliquent cela par les liaisons hydrogènes que l'acrylamide est capable de former avec les molécules d'eau. Toutefois, ils montrent que cette quantité résiduelle d'eau diminue lorsque la fraction molaire en TBA augmente. Or le TBA possède un caractère hydrophobe et n'est pas capable de former des liens hydrogènes avec l'eau. Ainsi, plus la quantité de TBA est élevée, plus le nombre de liaisons H entre acrylamide et l'eau est faible, conduisant à une diminution de la quantité d'eau résiduelle dans les hydrogels. C'est probablement le même phénomène qui a lieu dans notre étude. Plus la quantité d'acrylamide est importante, plus le nombre de liaisons hydrogène est élevée, entraînant une augmentation du taux de gonflement en dessous de la température de transition de volume.

Dans la seconde zone de la **Figure 88**, pour les températures supérieures à la température de transition de volume (de 60 à 90°C), nous constatons que la tendance observée précédemment est inversée. En effet, pour une température donnée, le taux de gonflement est d'autant plus élevé que la quantité d'acrylamide est faible. L. Hou *et collab.* ont étudié le comportement thermosensibles du copolymère à base d'acrylamide et d'acrylonitrile par diffusion dynamique de la lumière²⁵. Ils ont constaté que lorsque la température était supérieure à la température de transition de phase du copolymère, le diamètre hydrodynamique mesuré était supérieur (entre 10 et 40 nm) à celui attendu pour les unimères (inférieur à 10 nm). En effet, ils comparent à température supérieure à la température de transition, les diamètres obtenus pour le copolymère dans l'eau et le DMSO, bon solvant du copolymère. Dans le DMSO, ils obtiennent des particules dont les

dimensions sont inférieures à 10 nm, correspondant à la forme unimère du copolymère. En revanche dans l'eau, ils observent une taille plus importante. Ce résultat démontre que même au-dessus de la température de transition de phase, les liaisons hydrogènes entre groupements acrylamide responsables de l'état effondré en dessous de la température de transition de phase ne sont pas toutes rompues. C'est probablement le même phénomène qui a lieu au sein de nos hydrogels. Lorsque la fraction molaire en acrylamide augmente, la probabilité d'avoir des liaisons hydrogènes entre groupements acrylamide est plus élevée, augmentant ainsi la densité de réticulation (en plus de celle apportée par le MBA) et par conséquent limite la quantité d'eau pouvant être absorbée par les hydrogels. C'est ce qui expliquerait les plus faibles taux de gonflement pour les hydrogels les plus riches en acrylamide.

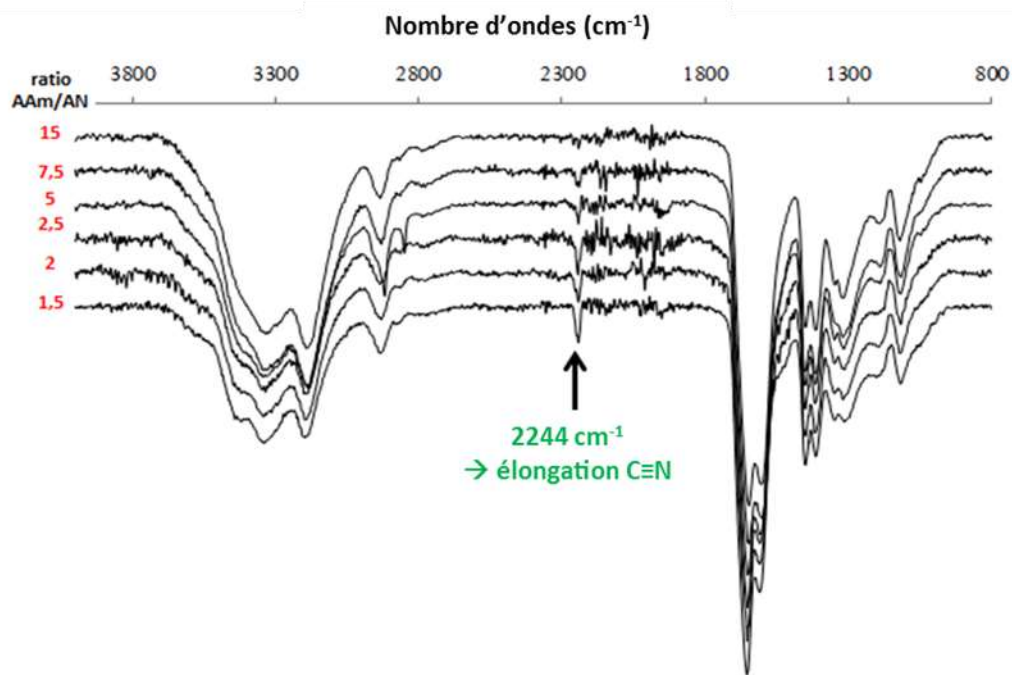


Figure 89. Spectres infrarouges pour les hydrogels possédant différents ratios AAm/AN (ratio molaire indiqué sur la figure). La quantité d'agent de réticulation MBA est identique et égale à 0,76% mol.

Elemental microanalysis results of AAm/TBA copolymer networks

$10^2 f_2$	$10^2 F_2$	w	C%		H%		N%	
			Found	Calculated	Found	Calculated	Found	Calculated
20	24	0.10	50.7	50.7 (55.5)	8.8	8.5 (8.0)	15.0	15.0 (17.0)
40	48	0.16	50.9	50.9 (59.1)	8.9	9.3 (8.8)	12.1	12.1 (15.0)
60	67	0.09	57.1	57.1 (62.0)	9.9	9.7 (9.4)	11.8	11.8 (13.4)
80	94	0.08	60.1	60.1 (64.3)	10.2	10.2 (9.8)	10.4	10.4 (12.1)
100	100	0.02	64.9	64.8 (66.1)	11.1	10.3 (10.2)	10.0	10.8 (11.0)

f_2 = mole fraction of TBA in the initial comonomer mixture, F_2 = mole fraction of TBA in the network chains, w = weight fraction of water in the dried polymers. F_2 and w were calculated by fitting Eqs. (2a)–(2c) to the observed C and N contents. The standard deviations in the F_2 and w values were less than 10% of the mean. The values in parenthesis are C, H, N calculation results for $F_2 = f_2$ and $w = 0$.

Figure 90. Analyse élémentaire d'hydrogels à base d'acrylamide et de N-t-butylacrylamide. Le tableau est extrait de la publication de V. Ozturk *et collab.*¹²⁷.

Influence du ratio molaire sur l'aspect des hydrogels

Le ratio molaire entre acrylamide et acrylonitrile influence fortement l'apparence des hydrogels comme le montre la photo de la **Figure 91**. En effet, les hydrogels sont opaques puis translucides pour enfin être complètement transparents lorsqu'on augmente le ratio AAm/AN. C. Hou *et collab.* reportent les rapports de réactivité pour le système acrylamide/acrylonitrile pour différentes conditions de synthèse (solvant, température de polymérisation, méthodes de polymérisation)⁴⁶. Quelques soient les conditions testées, les rapports de réactivités sont les suivants : $r_{AN} < 1$ et $r_{AAm} > 1$, montrant que le copolymère formé est plus riche en acrylamide au début de la polymérisation et s'enrichit en acrylonitrile avec le temps de polymérisation.

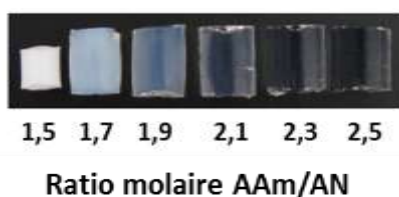


Figure 91. Photos représentant l'aspect des hydrogels possédant différents ratios molaires entre acrylamide et acrylonitrile (le ratio AAm/AN est indiqué sur l'image). La quantité d'agent de réticulation MBA est identique et égal à 0,76 %mol.

Dans notre cas, nous ne pouvons pas appliquer directement ces rapports de réactivité puisque nous sommes en présence d'un troisième monomère, le méthylène bis acrylamide.

Ce troisième monomère modifie la réactivité de chaque monomère vis-à-vis des autres. La détermination des rapports de réactivité devient beaucoup plus fastidieuse en présence de plus de 2 monomères (9 réactions de propagation possibles et 6 rapports de réactivité au lieu de, respectivement 4 et 2 pour une copolymérisation d'un système binaire). Néanmoins, cette différence de rapport de réactivité peut nous aider à expliquer le changement graduel d'apparence de nos hydrogels lorsque le ratio AAm/AN augmente. En effet, si au début de la polymérisation le polymère est plus riche en acrylamide et qu'il devient plus riche en acrylonitrile en fin de polymérisation, plusieurs domaines de compositions chimiques différentes sont probablement formés. Ces domaines de compositions différentes conduisent à la formation d'inhomogénéités au sein des hydrogels qui sont responsables de l'augmentation de la diffusion de la lumière et peuvent causer l'opacité des hydrogels. Par exemple, R. Orakdogan *et collab.* ont étudié les hétérogénéités d'hydrogels d'acrylamide synthétisés avec différentes quantités d'agent de réticulation par diffusion statique de la lumière¹²⁸. Ils ont montré qu'au-delà d'une certaine concentration en agent de réticulation, les hydrogels devenaient opaques. Ils expliquent cette opacité par la formation d'hétérogénéités de dimensions sub-micrométriques à micrométriques responsables d'une forte diffusion de la lumière et conduisant à l'opacité des hydrogels. Ainsi le changement d'apparence de nos hydrogels est sans doute causé par une augmentation graduelle des inhomogénéités avec la diminution du ratio molaire AAm/AN.

5.3.3. Influence de la cinétique de polymérisation

Sans utilisation du catalyseur TEMED

Plusieurs hydrogels de même composition (ratio molaire AAm/AN = 2 et 0,76 %mol de MBA) ont été synthétisés en faisant varier uniquement le temps de polymérisation. La **Figure 92** montre la variation du taux de gonflement avec la température et le temps de polymérisation. Malgré le fait que quelques points divergent des courbes, la tendance est claire. Avec une augmentation du temps de polymérisation, le taux de gonflement diminue et la température de transition de volume augmente. Ces résultats sont logiques avec les résultats obtenus précédemment à la **Figure 86**. En effet, en augmentant le temps de polymérisation, on augmente le degré de réticulation des hydrogels. Ainsi le taux de

gonflement diminue. De plus, nous avons vu que lorsque la quantité d'agent de réticulation augmentait, la température de transition de volume augmentait également.

Avec l'utilisation du catalyseur TEMED

Il est possible d'accélérer la cinétique de polymérisation en réalisant la polymérisation en présence du catalyseur TEMED à température ambiante. Une autre série d'hydrogels a été synthétisée dans ces conditions. La **Figure 93** montre la variation du taux de gonflement avec la température pour différents temps de polymérisation. Il est intéressant de voir que l'accélération de la cinétique de polymérisation conduit à la formation d'hydrogels dont le taux de gonflement et la température de transition de volume ne varient pas significativement quelques soit le temps de polymérisation. En effet le taux de gonflement et la température de transition de volume sont sensiblement les mêmes après 2 et 60 minutes de polymérisation. La vitesse d'amorçage de la polymérisation est 5 fois plus rapide en présence de TEMED¹²⁹. Lorsque TEMED est présent dans la solution, la concentration en radicaux est significativement plus élevée accélérant ainsi la polymérisation. Les résultats obtenus à la **Figure 93** suggèrent que les hydrogels se forment rapidement après seulement 2 minutes et que le degré de polymérisation reste le même pour des durées de polymérisation plus longues.

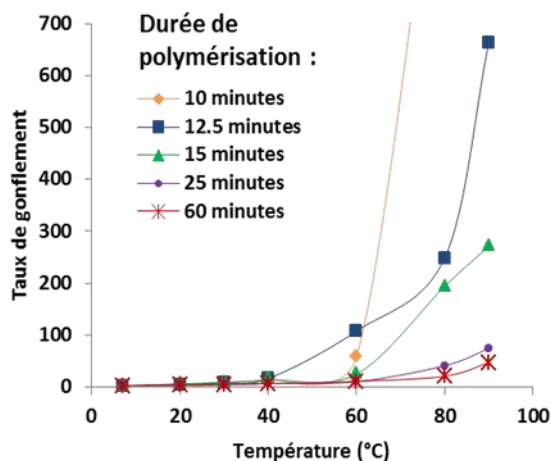


Figure 92. Variation du taux de gonflement avec la température pour différents temps de polymérisation (temps de polymérisation indiqué sur la figure). La composition initiale en monomère est identique : le ratio molaire AAm/AN = 2 et %mol MBA = 0,76.

5.3.4. Réversibilité de la transition de volume

Nous avons testé la réversibilité du comportement thermosensible de ces hydrogels. Pour cela, nous avons synthétisé des hydrogels identiques aux conditions n°1 à 4 décrites dans le **Tableau 5**. La synthèse est la même, seule le diamètre du moule cylindrique change (4,50 mm). Après polymérisation, les hydrogels sont immergés à 20°C pendant 24 heures. La masse m_0 , le diamètre ϕ_0 et la longueur L_0 sont mesurés. Ces valeurs serviront de références. Afin d'observer le changement de taille et de taux de gonflement, les hydrogels sont immergés successivement dans de l'eau MilliQ thermostatée à 90°C pendant 24 heures, puis à nouveau dans de l'eau thermostatée à 20°C. La masse m_t , le diamètre ϕ_t et la longueur L_t sont mesurés après différents intervalles de temps afin d'étudier la cinétique de gonflement et dégonflement à 90 et 20°C respectivement. Les variations relatives de masse, diamètre et longueur sont données par les relations suivantes :

$$\text{Variation relative de masse} = \frac{m_t - m_0}{m_0} \quad [39]$$

$$\text{Variation relative de diamètre} = \frac{\phi_t - \phi_0}{\phi_0} \quad [40]$$

$$\text{Variation relative de longueur} = \frac{L_t - L_0}{L_0} \quad [41]$$

Les résultats obtenus sont montrés à la **Figure 94** en prenant pour exemple l'hydrogel possédant le ratio molaire AAm/AN égal à 2. Toutefois, les tendances observées sont les mêmes pour les hydrogels possédant les ratios molaire AAm/AN allant de 2 à 5.

La photo de la **Figure 94A** donne un aperçu visuel de l'expansion de l'hydrogel à 90°C suivi de la contraction partielle de l'hydrogel à 20°C. La **Figure 94B** montre l'augmentation de la masse de l'hydrogel immergé dans l'eau à 90°C avec le temps, puis une diminution de cette masse lorsque l'hydrogel est retiré de l'eau à 90°C pour être transféré à 20°C. Deux observations peuvent être faites. Tout d'abord, nous constatons que l'augmentation de la masse de l'hydrogel à 90°C est lente et continue pendant 24 heures.

De plus, lorsque l'hydrogel est transféré à 20°C, une contraction rapide a lieu conduisant à une perte de 35% de la masse de l'hydrogel après seulement 2 heures. Toutefois après 2 heures, la masse de l'hydrogel semble se stabiliser démontrant une réversibilité partielle du comportement thermosensible de ces hydrogels. La **Figure 94C** montre les mêmes tendances pour les variations relatives du diamètre et de la longueur des hydrogels cylindriques. Il est à noter que le gonflement et le dégonflement des hydrogels est isotrope.

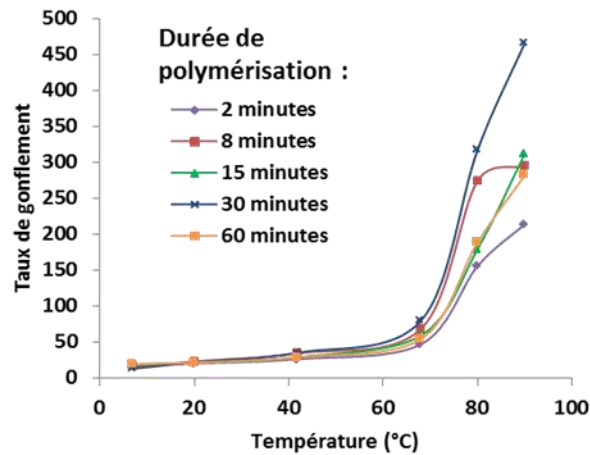


Figure 93. Variation du taux de gonflement avec la température pour différents temps de polymérisation en présence du catalyseur TEMED. La composition initiale des hydrogels est identique : ratio molaire AAm/AN = 2 et %mol de MBA = 0,76.

5.3.5. Propriétés viscoélastiques

Les propriétés viscoélastiques de l'hydrogel AAm/AN-1.5 ont été étudiées par analyse mécanique dynamique en mode cisaillement. Par soucis d'évaporation au cours de la mesure, nous avons utilisé un balayage en fréquence de 1 à 100 Hz à température constante (inférieure à 50°C). La **Figure 95** montre les résultats obtenus à 2 températures : 23 et 30°C pour des hydrogels contenant plus de 60 % d'eau. Les principales observations sont les suivantes. Tous d'abord, le module de stockage (G') reste plus élevé que le module de perte (G'') sur toute la gamme de fréquences. De plus, l'augmentation de la fréquence, correspondant à une diminution de la température à fréquence constante, le module de stockage augmente et $\tan(\delta)$ reste relativement constant. Enfin, le module de stockage est

plus élevé à 23°C qu'à 30°C, mais $\tan(\delta)$ est plus faible à plus faible température. Tous ces résultats sont cohérents avec les caractéristiques des hydrogels possédant une thermosensibilité positive. On s'attend à ce qu'ils soient plus solides à température plus basse.

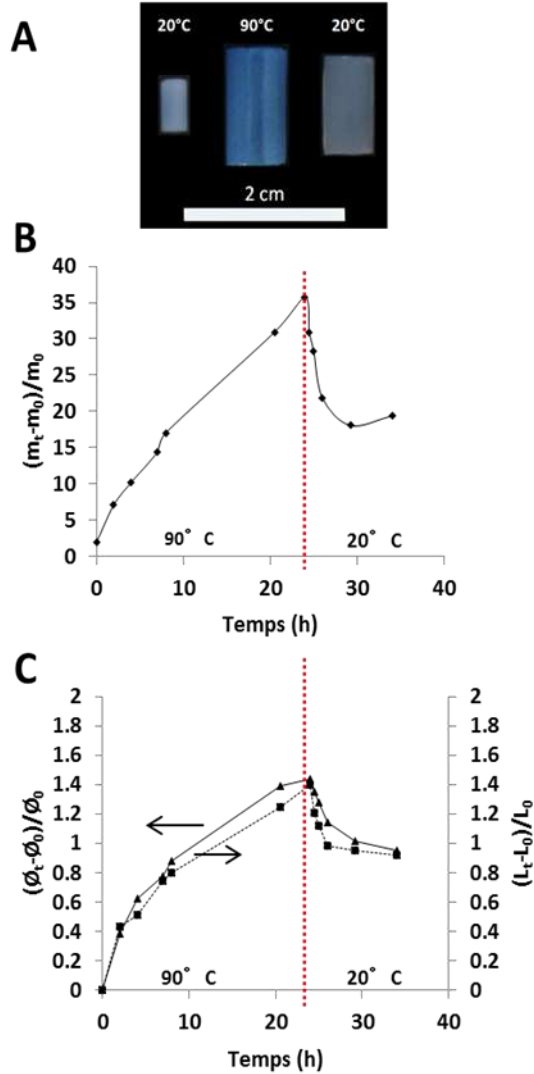


Figure 94. (A) Photos montrant l'hydrogel cylindrique AAm/AN-1,5 sujet aux variations de températures suivantes 20-90-20°C dans un bain d'eau thermostatée ; (B) Variation relative de la masse de l'hydrogel AAm/AN-1,5 avec le temps à 90°C puis à 20°C ; (C) Variation relative du diamètre et de la longueur avec le temps dans les mêmes conditions.

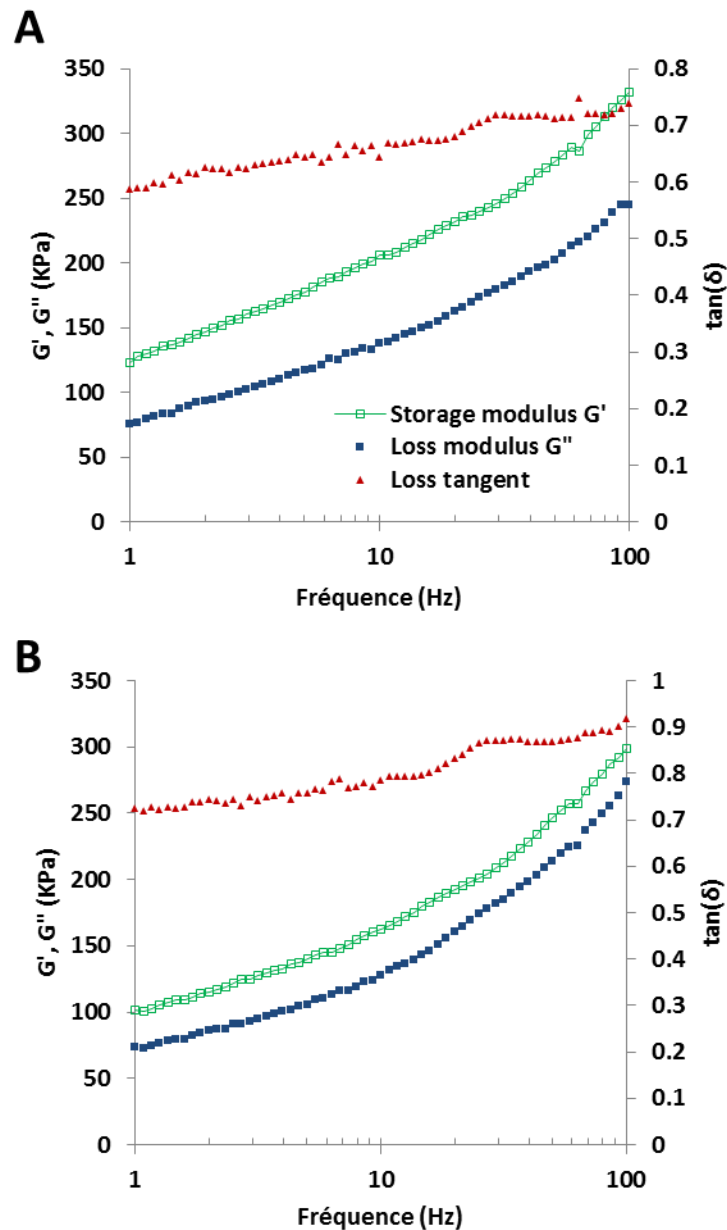


Figure 95. Module de stockage (G'), module de perte (G'') et loss tangente en fonction de la température pour l'hydrogel AAm/AN-1,5 à 23°C (A) et 30°C (B).

5.4. Conclusions et Perspectives

5.4.1. Conclusions

Nous avons étudié la thermosensibilité positive d'hydrogels à base de PAAm-co-AN en mesurant la variation de leur volume en solution aqueuse lorsque la température varie. Afin d'identifier et comprendre quels facteurs contrôlent la transition de volume de ces

hydrogels UCST, une étude systématique a été réalisée sur plusieurs hydrogels synthétisés en faisant varier plusieurs paramètres tels que, la concentration en agent de réticulation, le ratio molaire AAm/AN et la cinétique de polymérisation en présence ou non du catalyseur TEMED. Les résultats montrent qu'une augmentation de la température engendre une très grande expansion de volume, caractérisée par un taux de gonflement pouvant aller jusqu'à 500 grammes d'eau absorbés par gramme d'hydrogel sec. Le résultat le plus marquant de l'étude est le fait que le comportement thermosensible des copolymères à base de PAAm-co-AN ne peut pas être transposé aux hydrogels réticulés chimiquement. En effet, la température de transition de volume est sensible à la concentration de l'agent de réticulation MBA, et devient insensible à la composition AAm/AN. Ce résultat constitue un grand contraste en comparaison avec les copolymères PAAm-co-AN dont l'UCST est gouvernée par les quantités relatives des deux monomères. Alors que la température de transition de volume ne varie pas avec la composition des hydrogels et se trouve autour de 60°C, la magnitude d'expansion du volume est quant à elle affectée par la composition relative AAm/AN. Avant et après la température de transition, l'expansion de volume est plus élevée et plus faible respectivement pour les hydrogels les plus riches en AAm. Ceci s'explique par la nature des liaisons hydrogènes.

Ces résultats sont importants puisqu'ils révèlent qu'il est possible de réticuler le PAAm-co-AN en conservant des propriétés thermosensibles. Toutefois, il sera important pour la synthèse des systèmes de type cœur-coquille de tenir compte des observations réalisées dans cette étude.

5.4.2. Perspectives

Cette étude systématique représente un préalable à la suite de ces travaux de doctorat. Nous avons validé que le copolymère PAAm-co-AN préserve son caractère thermosensible lorsque celui-ci est réticulé. En revanche, la nature et la concentration en agent de réticulation seront deux paramètres à contrôler minutieusement pour les projets ultérieurs qui portent sur des systèmes de nanoparticules.

Néanmoins, ces résultats pourraient également constituer une amorce pour d'autres projets mettant en jeu des hydrogels macroscopiques UCST. En effet, en dépit du fait que ces

derniers soient très peu reportés dans la littérature, les hydrogels à thermosensibilité positive pourraient trouver plusieurs applications, telle que pour la synthèse :

- d'actionneurs combinant thermosensibilité et photosensibilité.
- de patchs pour la libération contrôlée de médicaments.

La poursuite de travaux sur ce type de systèmes macroscopiques nécessiterait toutefois d'adapter la synthèse de ces hydrogels afin d'optimiser les taux de gonflement, ainsi que les propriétés mécaniques requises pour les applications visées.

CHAPITRE 6. Transition de volume induite par la lumière visible de nanoparticules Au@vide@UCST - Effet de la composition et de la morphologie

6.1. Introduction spécifique

La simplicité de synthèse et la morphologie particulière des nanoparticules de type cœur-coquille ou « *Yolk-Shell* » (YS) font de ces systèmes, des designs attrayants pour la libération contrôlée et la catalyse sélective. Ces nanoparticules sont constituées d'une unique nanoparticule piégée dans une nanocapsule réticulée. Entre la nanoparticule centrale et la membrane externe, se trouve une cavité permettant le stockage de molécules d'intérêts.

De nombreux designs existent déjà pour lesquels les nanoparticules centrales et les membranes externes peuvent être de différentes natures. La **Figure 96B** propose une classification non-exhaustive de quelques systèmes YS. Pour la suite de ce chapitre, la nomenclature proposée dans cette figure sera adoptée pour désigner les différents types de systèmes YS. La revue très complète de R. Purbia et S. Paria réfère environ 563 publications portant sur des nanosystèmes YS reportés dans la littérature entre 2002 et 2013¹³⁰. Le **Tableau 13** reporte quelques références pertinentes qui mettent en jeu des systèmes Métal@vide@Polymère pour des applications en catalyse sélective ou en libération contrôlée principalement.

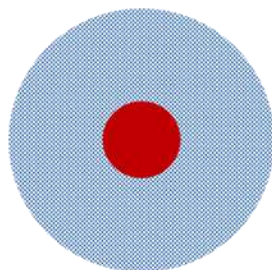
L'utilisation de ce type de design présente quelques avantages en comparaison avec des systèmes de type « *Core-Shell* » (**Figure 96A**):

- la présence de la membrane de polymère réticulé permet de stabiliser les nanoparticules métalliques sans encombrer leur surface. En effet, sous forme colloïdale, les surfaces métalliques sont souvent utilisées pour la catalyse hétérogène. Ce type de morphologie permet de libérer l'ensemble des sites catalytiques, en comparaison avec les designs de type « *Core-Shell* ».

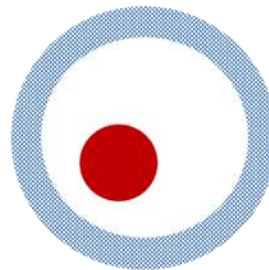
- la cavité entre la nanoparticule centrale et la membrane externe permet le stockage d'une grande quantité de molécules d'intérêts.
- dans le cas où le polymère utilisé possède des propriétés stimulables, la catalyse ou la libération de molécules peut être contrôlée temporellement par l'application-retrait du stimulus. En effet, la membrane passerait d'un état hydrophobe à un état hydrophile, affectant son état de gonflement. Ainsi la cinétique de diffusion de petites molécules sera directement reliée à cet état. Afin d'illustrer ce concept, il est possible de citer les travaux de S. Wu *et collab.*¹³¹. Dans leur étude, ces auteurs étudient la cinétique de catalyse du 4-nitrophénol et du nitrobenzène par des systèmes Au@vide@PNIPAAm (**Figure 97A**). En-dessous de la température de transition de phase du PNIPAAm, la membrane à base de ce polymère se trouve dans un état hydraté. Ainsi, du fait de la dilatation du réseau de polymère, le 4-nitrophénol, qui possède également un caractère hydrophile peut diffuser au travers de la membrane (**Figure 97B**). En revanche, le nitrobenzène qui possède un caractère hydrophobe diffuse très peu. À l'inverse, lorsque la température se trouve au-delà de la température de transition de phase du PNIPAAm, la membrane se trouve dans un état déshydraté et effondré. Ainsi, la diffusion du nitrobenzène sera privilégiée au regard de celle du 4-nitrophénol (**Figure 97C**).

A

« *Core-Shell* »



« *Yolk-Shell* »



Comparaison d'un système « <i>Yolk-Shell</i> » avec un système « <i>Core-Shell</i> »	
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Libération de la surface de la nanoparticule centrale - Grande capacité de stockage - Possibilité de modifier la surface/morphologie de la nanoparticule centrale
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Requiert la synthèse d'une couche sacrificielle - Le retrait de la couche sacrificielle peut affecter les propriétés de la couche externe

B

Différents types de systèmes Cœur@vide@Coquille

Inorganique@vide@Inorganique

Métal@vide@Silice

Exemple : Au@vide@SiO₂^a

Oxyde métallique@vide@Silice

Exemple : TiO₂@vide@SiO₂^b

Métal@vide@Oxyde métallique

Exemple : Au@vide@TiO₂^c

Oxyde métallique@vide@Oxyde métallique

Exemple : Fe₃O₄@vide@TiO₂^d

Métal@vide@Élément

Exemple : Au@vide@C^e

Inorganique@vide@Polymère

Métal@vide@Polymère

Exemple : Au@vide@PNIPAAm^f

Oxyde métallique@vide@Polymère

Exemple : Fe₃O₄@vide@PNIPAAm^g

Polymère@vide@Polymère

Exemple : PMMA-co-EGDMA@vide@PDVB^h

Figure 96. (A) Comparaison des systèmes « *Yolk-Shell* » et « *Core-Shell* ». (B) Les différentes classes de systèmes YS.

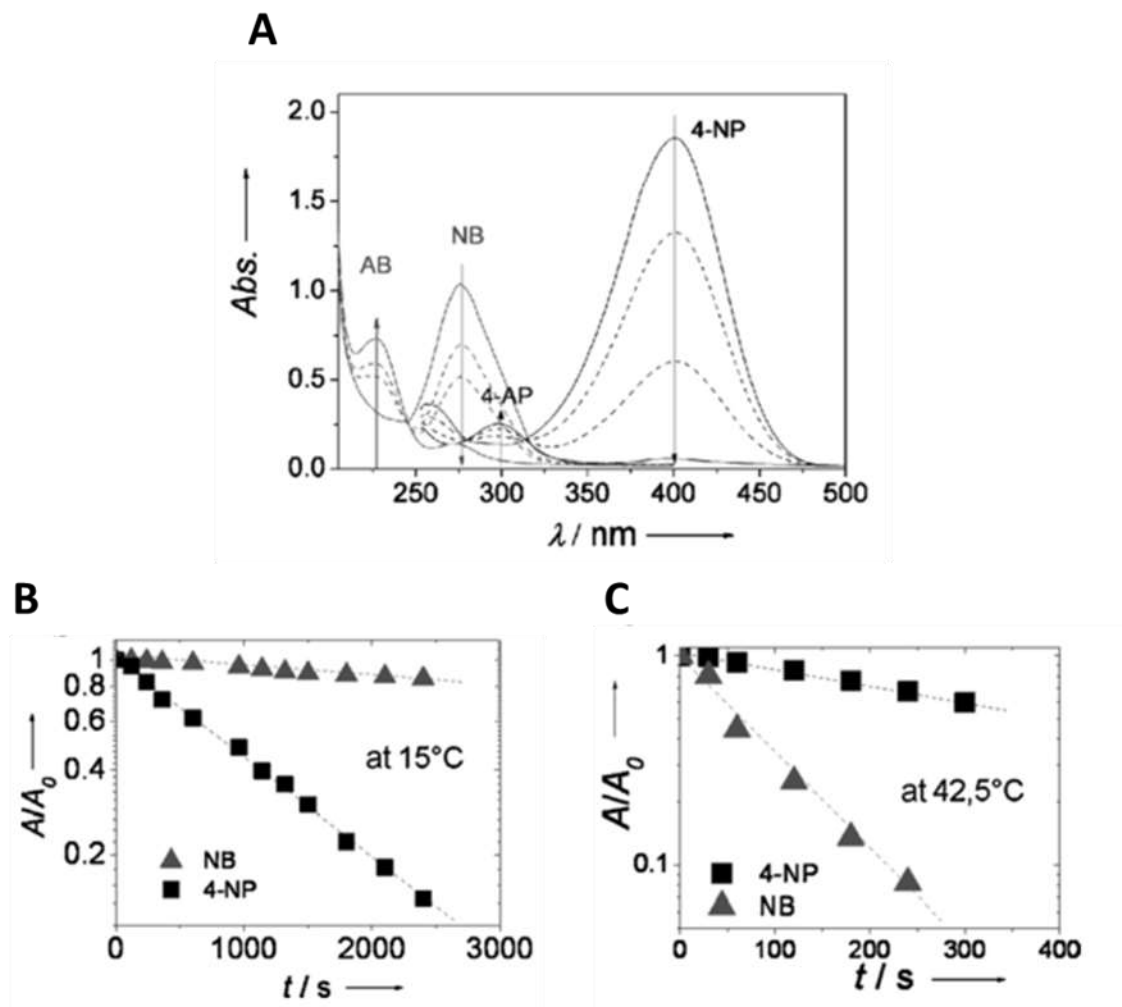


Figure 97. (A) Évolution des spectres d'absorption UV-visible du 4-nitrophénol (4-NP) et du nitrobenzène (NB) au contact des nanoparticules d'or pour des systèmes Au@vide@PNIPAAm. Cinétique de catalyse du 4-NP et du NB à (B) 15°C et (C) 42,5°C. Les figures sont extraites de la publication de S. Wu *et collab.*¹³¹.

Tableau 13. Quelques exemples de systèmes Métal@vide@Polymère extraits de la littérature.

Métal/Oxyde métallique	Polymère	Couche sacrificielle		Référence
		Nature	Méthode de retrait	
Au	PDVB	SiO ₂	HF	132
	PBzMA	SiO ₂	HF	133
	PMMA	SiO ₂	HF	134
	PPy	Ag	NH ₃	135
	PEGDMA	SiO ₂	HF	136
	PNIPAAm	SiO ₂	NaOH	131,137
	PMBA	SiO ₂	HF	138
	PVAn-g-PANI	SiO ₂	HF	139
Ag	PEDOT	Ag ⁺	Dialyse	140
	PDVB	Ag ⁺	Irradiation UV	141
	PPy	SiO ₂	HF	142
	PMAA	SiO ₂	HF	143
Fe ₃ O ₄	PPy	SiO ₂	NaOH	144
	PNPAAm	SiO ₂	NaOH	145
		SiO ₂	HF	146
SiO ₂	PPy	PSt	THF	147

PDVB: Poly(divinylbenzène)

PBzMA: Poly(méthacrylate de benzyle)

PMMA: Poly(méthacrylate de méthyle)

PPy: Polypyrrole

PEGDMA: Poly(éthylène glycol diméthacrylate)

PEDOT: Poly(3,4-éthylènedioxythiophène)

PANI: Polyaniline

PVAn : Poly(4-vinylaniline)

PMBA: Poly(méthylène bis-acrylamide)

PSt : Poly(styrene)

Méthode de synthèse

La synthèse des systèmes Métal@vide@Polymère se déroule généralement en 6 étapes. Malgré le fait qu'il y ait de nombreuses étapes de synthèse, celles-ci présentent l'avantage d'être simples, rapides et reproductibles. La **Figure 38** illustre la synthèse des nanosystèmes étudiés dans ce projet.

- **Étape 1 : Synthèse des nanoparticules métalliques**

Dans cette étude, la nanoparticule interne sera une nanoparticule d'or sphérique dont la synthèse est très largement référencée. De plus, les colloïdes d'or sont capables d'absorber la lumière et de convertir une partie de cette énergie radiative sous forme de chaleur. Cet effet photothermique est possible si les nanoparticules sont exposées à une longueur d'onde correspondant à leur bande de résonance des plasmons de surface. L'avantage des colloïdes d'or réside dans le fait que cette bande de résonance des plasmons de surface peut être contrôlée en faisant varier le rapport d'aspect. Ce paramètre tient compte de la taille et de la morphologie des nanoparticules. Ainsi, l'une des méthodes les plus classiques de synthèse des nanoparticules d'or sphériques, est la synthèse reportée par John Turkevich. Cette méthode consiste à réduire un sel d'or par l'intermédiaire du citrate de sodium. Néanmoins l'or colloïdal n'est pas très stable, notamment en solution alcoolique. De plus, sa surface est vitréophobe, c'est-à-dire qu'elle n'est pas capable de supporter directement la synthèse d'une couche de silice à sa surface. Ainsi, la fonctionnalisation/stabilisation de la surface d'or est nécessaire.

- **Étape 2 : Fonctionnalisation de la surface d'or**

Cette étape consiste à stabiliser et fonctionnaliser la surface d'or afin de prévenir l'agrégation et rendre la surface vitréophile. De nombreuses méthodes sont reportées dans la littérature¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Dans notre cas, le choix s'est orienté vers la méthode qui consiste à adsorber du poly(vinylpyrrolidone) (PVP) à la surface¹⁵¹.

- **Étape 3 : Synthèse de la couche de silice**

La synthèse de la couche de silice se déroule généralement en utilisant la méthode sol-gel de Stöber. Lors de cette synthèse, les nanoparticules d'or stabilisées sont transférées dans un mélange EtOH/NH₄OH. Puis sous agitation magnétique, une

solution de précurseur de TEOS est additionnée. La quantité de TEOS permettra de contrôler l'épaisseur de couche de silice formée.

- **Étape 4 : Fonctionnalisation de la surface de silice**

Suite à la synthèse de la couche de silice, du MPS est généralement additionné afin de fonctionnaliser la surface avec des fonctions vinyliques. Ces fonctions favoriseront la polymérisation à la surface des nanoparticules.

- **Étape 5 : Synthèse de la couche de polymère**

La méthode la plus classique et facile à mettre en place est la polymérisation par précipitation. Le principe de cette polymérisation repose sur le fait que les monomères doivent être solubles dans le solvant. En revanche, le polymère formé ne doit pas l'être à la température de polymérisation, de telle sorte qu'il précipite. Cette méthode est très utilisée pour la formation de nanoparticules dont la dispersité en taille est très étroite. En fonction de la nature du solvant, l'amorceur utilisé sera soit un composé organique ou inorganique.

- **Étape 6 : Retrait de la couche de silice**

Plusieurs méthodes sont reportées dans la littérature. En revanche, la méthode la plus adaptée semble celle pour laquelle les nanoparticules sont mises au contact d'une solution d'acide ou de base concentrée. Suite à cette étape de retrait, de nombreux lavages doivent être réalisés afin d'éliminer toute trace de produits, d'acide ou de base.

Parmi les exemples proposés dans le **Tableau 13**, il est possible de souligner les récents travaux de S. Shen *et collab.*¹⁴⁵. Dans leur étude, ils proposent d'utiliser des systèmes $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{vide}@\text{PNIPAAm}$ pour la libération contrôlée. L'exposition de ces nanoparticules à une source lumineuse émettant dans le proche-infrarouge engendre un effet hyperthermique des nanoparticules d'oxydes de fer, conduisant à la transition de phase du polymère thermosensible (**Figure 98**). À l'exception de cette étude, aucune autre (à notre connaissance) ne reporte l'utilisation de la lumière pour générer la transition de phase d'une couche de polymère thermosensible pour des systèmes YS.

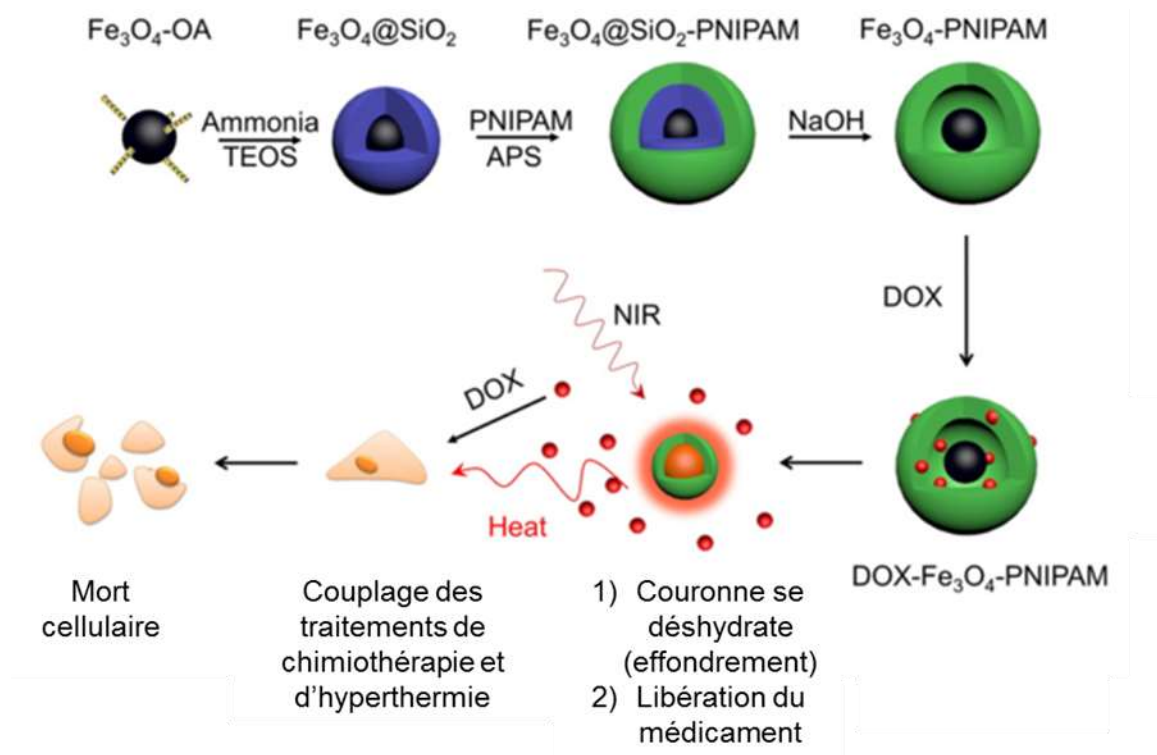


Figure 98. Libération photo-induite de doxorubicine à partir de systèmes Fe_3O_4 @vide@PNIPAAm. La figure est extraite de la publication de S. Shen *et collab.*¹⁴⁵.

Pour cette étude, nous travaillerons avec des nanosystèmes Au@vide@UCST où Au représente une nanosphère d'or et UCST correspond au PAAm-co-AN réticulé par l'intermédiaire de MBA. Ainsi, l'exposition des nanoparticules d'or à une source laser (532 nm) entrainera un effet hyperthermique permettant la transition de volume de la membrane de polymère UCST. La dilatation de la couche de polymère permettra alors la diffusion de petites molécules au travers des chaînes de polymères.

Il est à noter que pour ce projet, les nanoparticules d'or sont sphériques. La dimension, ainsi que la nature du solvant influencent fortement la longueur d'onde de la bande de résonance des plasmons de surface. Dans cette étude, cette bande de résonance se situe dans le domaine visible, autour de 510 nm. Ainsi, l'effet hyperthermique sera observé lors de l'exposition de la suspension de nanoparticules à une source laser émettant dans le vert (532 nm). Toutefois, dans l'introduction, il a été mentionné que les radiations NIR étaient capables de pénétrer davantage les tissus biologiques, permettant ainsi d'atteindre des

zones plus profondes. Pour des nanoparticules d'or, il est également possible d'obtenir un effet hyperthermique dans le domaine proche-infrarouge en modifiant leur morphologie. En effet, les nanobâtonnets d'or possédant un rapport d'aspect adapté, possèdent une bande de résonance des plasmons de surface dans le domaine proche-infrarouge. Ce rapport d'aspect correspond au ratio entre la longueur et la largeur des nanobâtonnets. La **Figure 99** extraite de l'étude de K. A. Kozek *et collab.* démontre la dépendance de la longueur d'onde de la bande de résonance en fonction de ce rapport d'aspect¹⁵². Sur cette figure, les points de différentes formes/couleurs correspondent à différentes conditions de synthèse testés dans leur étude. Toutefois, les nanobâtonnets ne peuvent pas être caractérisés par les méthodes classiques telles que la diffusion dynamique de la lumière. Or cette méthode est particulièrement adaptée, notamment pour vérifier la thermosensibilité des nanoparticules. Ainsi, dans un premier temps, il est plus judicieux de mettre en place une méthodologie de synthèse avec des nanoparticules d'or sphériques pour lesquelles les méthodes de caractérisations sont plus simples. Lorsque la méthode sera établie et reproductible, il sera plus aisé de transposer cette méthodologie pour des nanobâtonnets d'or.

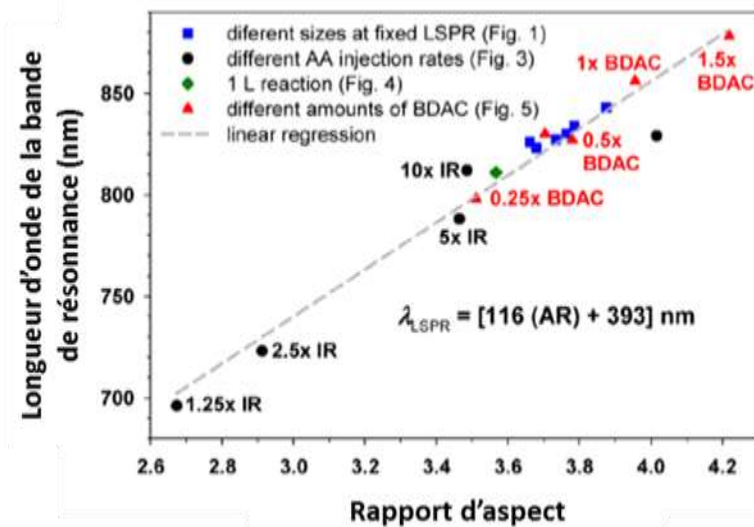


Figure 99. Évolution de la longueur d'onde de la bande de résonance des plasmons de surface en fonction du rapport d'aspect de nanobâtonnets d'or. La figure est extraite de la publication de K. A. Kozek *et collab.*¹⁵².

6.2. Objectifs de l'étude

Pour ce projet, nous proposons d'étudier des systèmes YS utilisant le même principe que dans le projet précédent. La lumière visible (532 nm), sera absorbée par les nanosphères d'or, capables de convertir une partie de cette énergie radiative sous forme de chaleur. La chaleur générée permettra la transition de phase du copolymère à base de PAAm-co-AN. De cette manière, le réseau tridimensionnel sera dans un état dilaté, permettant le passage de petites molécules au travers des chaînes de polymère. Néanmoins, en dépit du fait que les étapes de synthèse soient simples et rapides, l'étape de retrait de la couche de silice par une solution concentrée d'acide ou de base pourrait altérer les propriétés du PAAm-co-AN. En effet, bien que le PAAm-co-AN ne soit pas sensible aux grandes variations de pH lorsqu'il est dispersé en solution tampon, F. Kafer *et collab.* ont démontré que si le copolymère est au contact prolongé avec un acide ou une base forte, une partie des fonctions amides s'hydrolyse pour former des fonctions acides³². Ainsi, le nouveau tert-polymère formé devient également sensible aux variations de pH. Le premier objectif de l'étude sera d'observer l'effet de l'étape de retrait de la couche de silice sur les propriétés du copolymère. Les propriétés pH et thermosensibles seront étudiées par diffusion dynamique de la lumière lorsque le pH et/ou la température varient. De plus, nous observerons si le ratio AAm/AN contrôle toujours la température de transition de phase.

Lors de l'exposition des nanoparticules d'or à la lumière visible, un gradient de température s'établit autour d'elles. Ainsi, en fonction de la distance qui la sépare de la nanoparticule d'or, la membrane de copolymère ne sera pas exposée à la même température, conduisant à un état de dilatation potentiellement différent. La cinétique de diffusion de petites molécules devrait alors être affectée par ce paramètre. Le second objectif de l'étude sera donc de synthétiser plusieurs nanoparticules avec des épaisseurs de silice différentes, puis de comparer la cinétique de diffusion de molécules au travers de la couche de polymère lorsqu'elles sont exposées à la même puissance de laser. Afin d'étudier cet aspect, nous utiliserons le principe de catalyse de la réduction du 4-nitrophénol (4-NP) par le NaBH₄ lorsque les nanoparticules sont exposées ou non à la source laser. Le principe de cette expérience est illustré à la **Figure 100**. Au contact de l'or colloïdal, le 4-NP est transformé

en 4-aminophénol (4-AP). Du fait de sa simplicité d'analyse, cette réaction modèle est régulièrement utilisée pour démontrer les capacités de catalyse des nanoparticules¹⁵³. En effet, la transformation du 4-NP en 4-AP peut aisément s'observer au cours du temps par la mesure du spectre UV-visible. La forte bande d'absorption autour de 400 nm, correspondant à l'ion nitrophénolate disparaît progressivement, tandis qu'une nouvelle bande autour des 300 nm apparaît. Cette nouvelle bande correspond à l'aminophénol (Figure 100C). Ainsi l'hypothèse à vérifier, est que la cinétique de catalyse du 4-NP est plus importante lorsque la distance entre la nanoparticule d'or et la membrane de polymère est faible. Les constantes de vitesse seront donc comparées pour différentes nanoparticules exposées aux mêmes conditions de concentration en particules, de concentration en 4-NP et de puissance du laser (Figure 101).

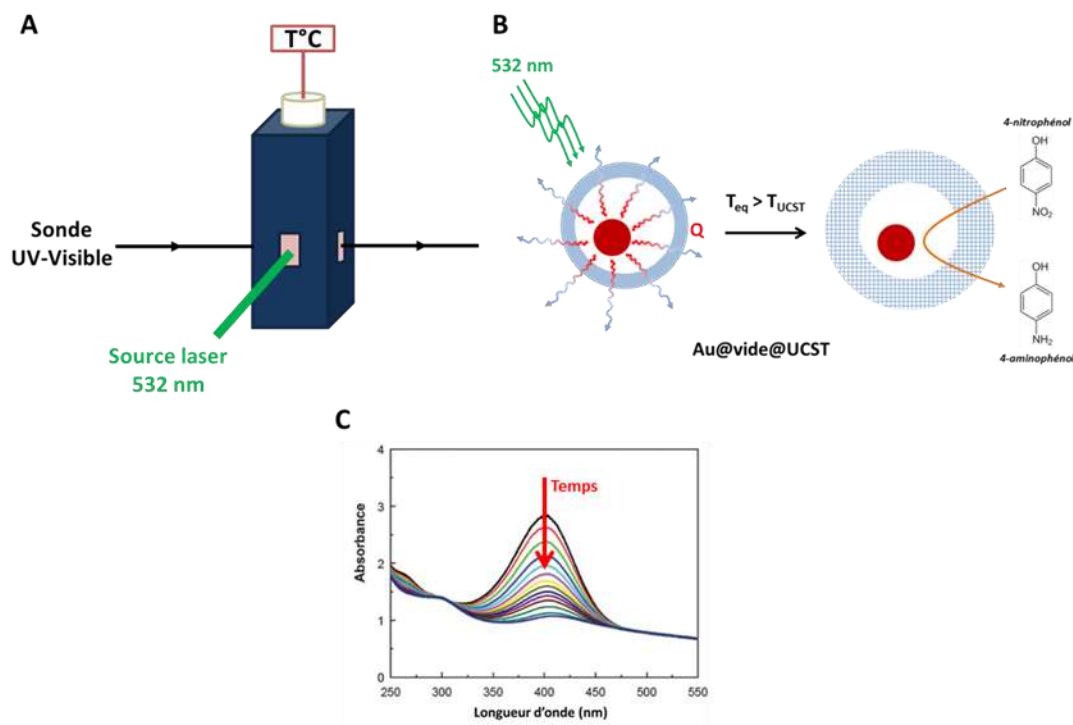


Figure 100. (A) Dispositif permettant la mesure de la température de la suspension et l'enregistrement du spectre du 4-NP au cours du temps d'exposition à la source laser. (B) Principe de catalyse du 4-NP en 4-aminophénol par les systèmes Au@vide@UCST. (C) Évolution au cours du temps du spectre UV-visible du 4-NP au contact des nanoparticules Au@vide@UCST.

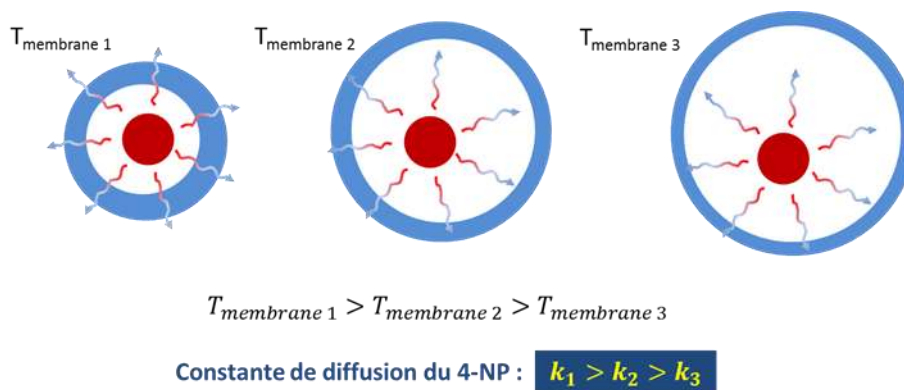


Figure 101. Hypothèse relative à la cinétique de diffusion du 4-NP au travers de la membrane de copolymère pour différentes distances nanoparticule d'or/membrane.

6.3. Résultats

6.3.1. Synthèse et morphologie des nanoparticules YS

Synthèse des nanoparticules Au@SiO₂

Les nanoparticules d'or ont été obtenues par la réduction d'un sel d'or par le citrate de sodium. Cette synthèse s'est déroulée en deux étapes. La première étape joue le rôle de nucléation, tandis que la seconde joue le rôle de croissance. Le protocole mis en place a permis d'obtenir des nanoparticules sphériques d'une vingtaine de nanomètres de diamètre. À la suite de leur synthèse, les nanoparticules ont été recouvertes de PVP. L'adsorption de ce polymère permet d'une part, le transfert des nanoparticules en milieu alcoolique (rôle de stabilisant). D'autre part, le PVP permet la croissance de la couche de silice à la surface des nanoparticules d'or (rôle de fonctionnalisation).

Lors de la synthèse de la couche de silice, plusieurs paramètres ont été étudiés afin d'évaluer leurs effets sur l'homogénéité, l'aspect et la taille des nanoparticules formées. Ces paramètres, détaillés dans le **Tableau 14**, sont la réalisation d'une étape de lavage des nanoparticules Au@PVP avant leur transfert dans le mélange réactionnel, le volume du mélange réactionnel, la quantité de TEOS et le nombre d'ajouts de TEOS.

L'effet de ces 4 paramètres a été étudié par MET. La **Figure 102** montre l'effet de l'étape de lavage des nanoparticules Au@PVP avant leur transfert dans le mélange EtOH/NH₄OH.

Lorsque les particules sont directement transférées dans le mélange, sans lavage préalable, on constate qu'il y a formation de nombreuses nanoparticules de silice isolées (**Figure 102A**). Il est possible de faire le même constat lorsque les nanoparticules sont lavées avec 1,5 mL d'éthanol. La formation de nanoparticules de silice isolées peut s'expliquer par la présence de PVP en solution et non adsorbé à la surface des nanoparticules d'or. Ces molécules de PVP constituent des points de nucléation pour la formation de nanoparticules de silice. En revanche, lorsque les nanoparticules sont lavées avec 1,5 mL d'eau, tout le précurseur de silice semble réagir à la surface des nanoparticules d'or (**Figure 102C**).

Tableau 14. Paramètres de synthèse de la couche de silice.

Échantillons	Lavage de Au@PVP	Nombre d'ajouts de TEOS	Quantité de TEOS (μL)	Volume du mélange EtOH/NH ₄ OH ¹ (mL)
Au@SiO ₂ -MPS-1	Pas de lavage	1 ajout	30	1,5
Au@SiO ₂ -MPS-2	1,5 mL d'eau	1 ajout	30	1,5
Au@SiO ₂ -MPS-3	1,5 mL d'EtOH	1 ajout	30	1,5
Au@SiO ₂ -MPS-4	1,5 mL d'eau	2 ajouts	2*15	1,5
Au@SiO ₂ -MPS-5	1,5 mL d'eau	1 ajout	15	1,5
Au@SiO ₂ -MPS-6	1,5 mL d'eau	1 ajout	60	1,5
Au@SiO ₂ -MPS-7	1,5 mL d'eau	1 ajout	120	1,5
Au@SiO ₂ -MPS-8	1,5 mL d'eau	1 ajout	30	3,0
Au@SiO ₂ -MPS-9	1,5 mL d'eau	1 ajout	30	6,0

¹ Le pourcentage volumique de NH₄OH dans le mélange est de 4,2%.

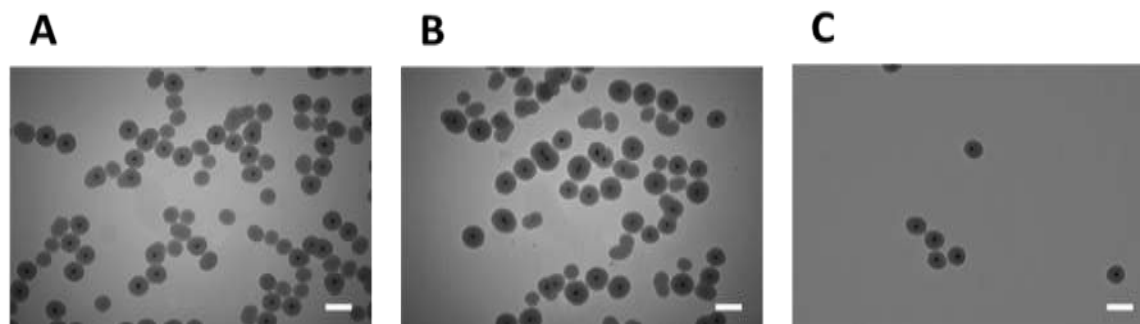


Figure 102. Aspect des nanoparticules Au@SiO₂-MPS synthétisées (A) sans lavage préalable de Au@PVP ou avec un lavage dans (B) 1,5 mL d'éthanol ou (C) 1,5 mL d'eau. La barre d'échelle représente 100 nm.

Le volume du mélange EtOH/NH₄OH semble également affecter la formation de la couche de silice. Lorsque le volume du mélange augmente (**Figure 103B et 103C**), il y a formation de nanoparticules de silice isolées.

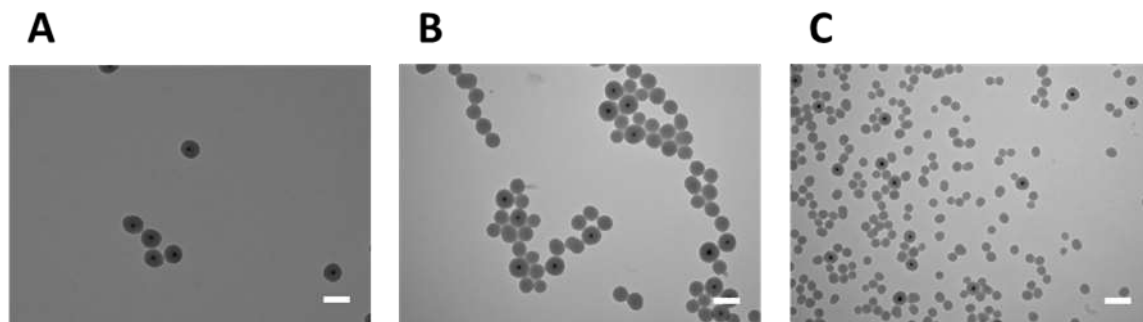


Figure 103. Aspect des nanoparticules Au@SiO₂-MPS synthétisées dans un volume de mélange réactionnel de (A) 1,5 mL, (B) 3,0 mL et (C) 6,0 mL. La barre d'échelle représente 100 nm.

Le nombre d'ajouts du précurseur TEOS permet de contrôler la dispersité des tailles (**Figure 104**). Lorsque le TEOS est ajouté en une seule étape, les particules ne sont pas totalement sphériques. En revanche, si le TEOS est ajouté en deux étapes, les particules obtenues sont sphériques et de taille régulière. La première étape peut être considérée comme une étape de nucléation et la seconde comme une étape de croissance. Lors du second ajout, le TEOS va croître à la surface des particules déjà existante afin de réduire l'énergie de surface des particules.

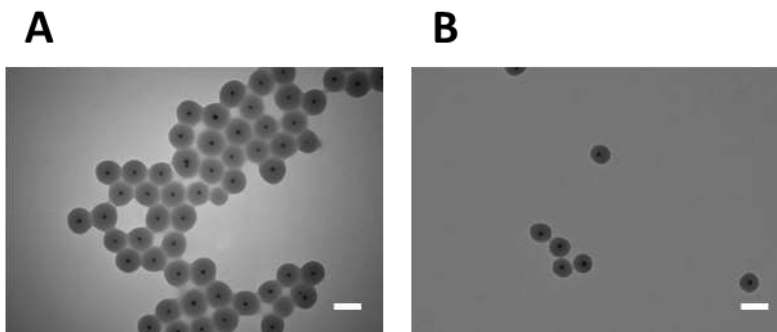


Figure 104. Aspect des nanoparticules Au@SiO₂-MPS synthétisées par l'ajout de TEOS en (A) deux étapes ou (B) une seule étape. La barre d'échelle représente 100 nm.

Enfin, la quantité de TEOS ajouté influence l'épaisseur de la couche de silice (**Figures 105A à 105D**). La **Figure 106** montre la variation de la couche de silice en fonction de la quantité de TEOS ajoutée. À partir de cette courbe, il est possible d'obtenir des nanoparticules Au@SiO₂ avec une épaisseur de silice souhaitée.

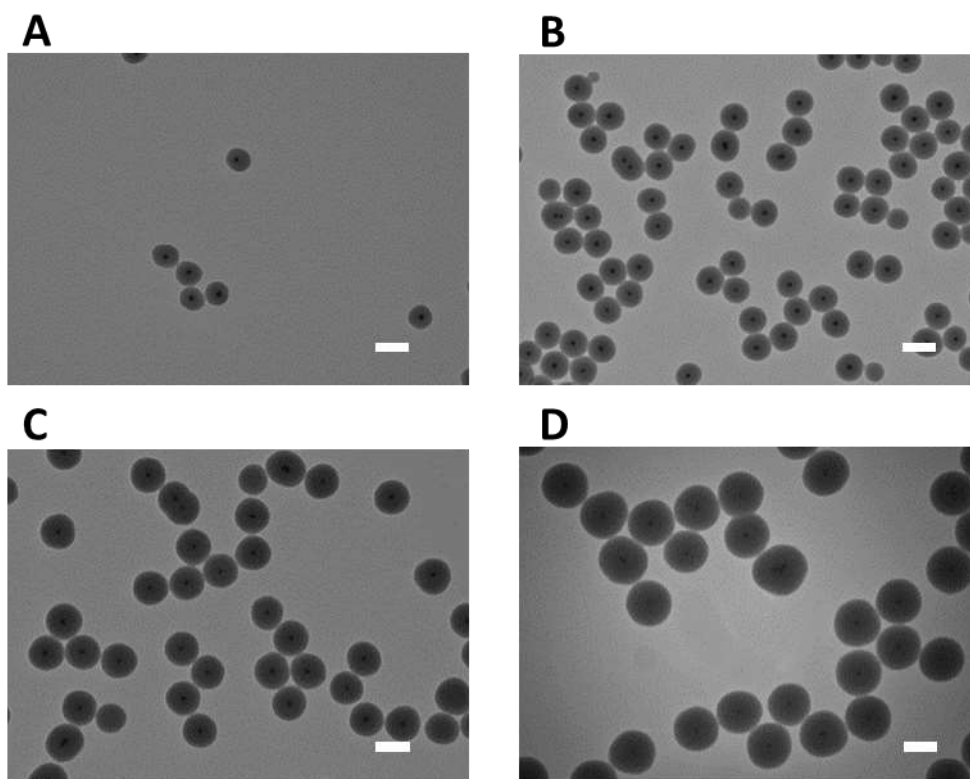


Figure 105. Effet de la quantité de TEOS sur l'épaisseur de la couche de SiO₂ : (A) 15 µL, (B) 30 µL, (C) 60 µL et (D) 120µL. La barre d'échelle représente 100 nm.

Il est à noter que suite à l'ajout de TEOS, les nanoparticules sont laissées sous agitation magnétique pendant 12 heures. Puis un excès de MPS est ajouté afin de fonctionnaliser la surface de silice avec des fonctions vinyles, nécessaire à la polymérisation ultérieure.

Synthèse de la couche de polymère

La couche de polymère réticulé a été réalisée par polymérisation par précipitation. Pour cette méthode, le choix du solvant est primordial puisqu'il est nécessaire que les monomères soient solubles mais que le polymère formé ne le soit pas. Ainsi, cette méthode

permet d'obtenir des nanoparticules dont la dispersité en taille est très étroite. Pour ce projet, le solvant choisi est l'acétonitrile.

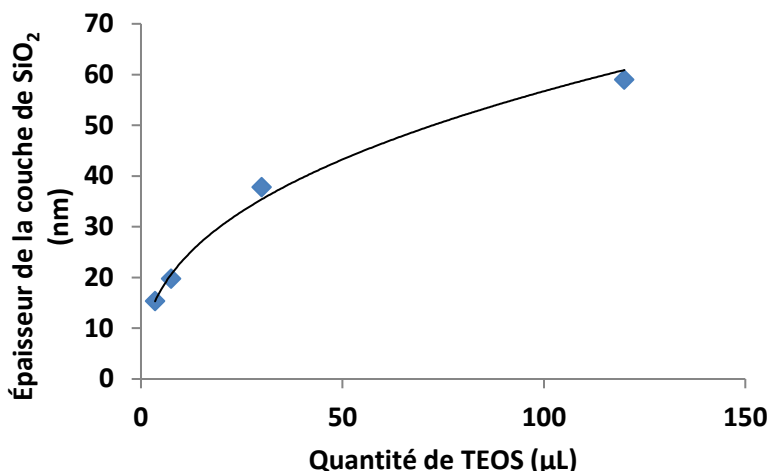


Figure 106. Variation de l'épaisseur de la couche de silice formée en fonction de la quantité de TEOS ajouté.

Plusieurs conditions ont été réalisées afin d'étudier plusieurs paramètres tels que la composition du copolymère, l'effet de l'épaisseur de la couche de silice et l'effet de l'épaisseur de la couche de polymère. Ces conditions sont reportées dans le **Tableau 15**.

L'effet de la composition, et particulièrement l'effet du ratio AAm/AN a été étudié. Trois ratios ont été étudiés correspondant aux conditions 1 à 3 du **Tableau 15**. La synthèse dans ces 3 conditions a été réalisée en utilisant des nanoparticules Au@SiO₂ possédant les mêmes caractéristiques. L'épaisseur de la couche de polymère obtenue suite à la polymérisation est sensiblement la même pour les échantillons 2 et 3 pour lesquels le %mol de AN est de 30 et 35% respectivement (**Figure 107**). En revanche, pour l'échantillon n°1, ne contenant pas d'AN, l'épaisseur de la couche de silice est significativement plus élevée, et ceci malgré le fait que la quantité de matière et la concentration totale en monomère soit identique. Ce résultat peut s'expliquer par l'absence du monomère acrylonitrile qui augmente la balance hydrophile-lipophile du copolymère.

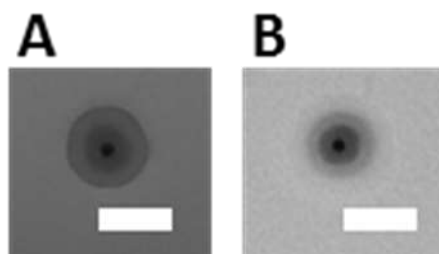


Figure 107. Aspect des nanoparticules Au@SiO₂@UCST possédant un ratio AAm/AN de (A) 1,86 et (B) 2,33. Les barres d'échelles correspondent à 100 nm.

L'effet de l'épaisseur de la couche de silice et de la couche de polymère a également été étudié. Afin que l'épaisseur de la couche de polymère soit comparable lorsque la couche de silice varie, la concentration en monomère lors de la synthèse a été maintenue constante. Seul le volume de la suspension a été ajusté de telle sorte à obtenir une surface spécifique identique. Les valeurs du **Tableau 15** (échantillons n°3 à 6) montrent que l'épaisseur de la couche de polymère est comprise entre 36 et 45 nm. En revanche pour étudier l'effet de l'épaisseur de la couche de polymère (dimensions des nanoparticules Au@SiO₂-MPS du même ordre de grandeur), la quantité de matière a été maintenue constante. Cette fois-ci, c'est la concentration en monomères, par variation du volume, qui a permis d'obtenir différentes épaisseurs de polymère (échantillons n°6 à 8 du **Tableau 15**). En effet, pour des nanoparticules Au@SiO₂-MPS dont le diamètre est compris entre 140 et 155 nm initialement, le diamètre des nanoparticules finales Au@vide@UCST est compris entre 174 et 317 nm.

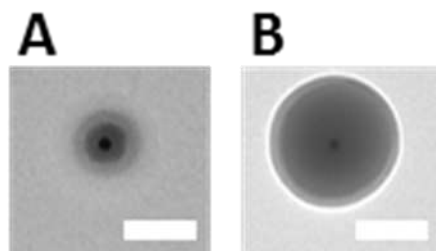


Figure 108. Aspect des nanoparticules Au@SiO₂@UCST possédant différentes épaisseurs de silice (selon les mesures de diffusion dynamique de la lumière) : (A) 20 nm et (B) 66 nm. Les barres d'échelles correspondent à 100 nm.

Retrait de la couche de silice

La couche de silice est une couche dite « sacrificielle » puisqu'elle servait de support à la polymérisation et à créer un espace vide entre l'or et la couche UCST. Ainsi, suite à la formation de la couche de copolymère, celle-ci est éliminée par l'addition d'une solution de NaOH concentrée.

Lors des essais de synthèse préliminaires, des systèmes YS possédant un %mol en MBA plus élevé avait été utilisé. Suite à l'étape de retrait de la couche de silice, la **Figure 109** démontre la présence d'une cavité entre la nanoparticule d'or et la membrane de polymère.

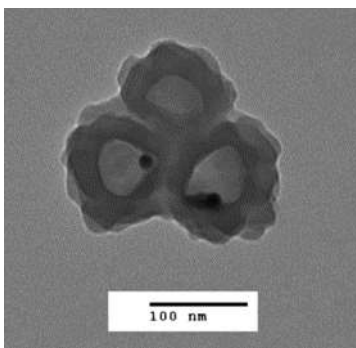


Figure 109. Morphologie des nanoparticules Au@vide@UCST observée par MET.

Toutefois, le %mol en MBA a été réduit à 15% afin d'observer des propriétés thermosensibles. Cette réduction du %mol affecte la morphologie des nanoparticules suite au retrait de la couche de silice telle que l'illustre la **Figure 110** correspondant à l'échantillon n°2 du **Tableau 15**. Sur cette figure, la couche de silice a été totalement extraite. En revanche, la cavité observée distinctement à la **Figure 109** n'est plus présente lorsque le %mol en MBA diminue.

La **Figure 111** représente les spectres UV-visible de l'échantillon n°2 (**Tableau 15**) suite à chaque étape de synthèse. Afin de simplifier l'analyse, la ligne de base de chaque spectre a été corrigée et l'aire sous chaque spectre a été normalisée. Suite à la synthèse de la couche de silice, un décalage de la bande de résonance vers le rouge est observé (« *Red Shift* »). Ceci est parfaitement cohérent puisque l'indice de réfraction et le coefficient diélectrique

environnant les nanoparticules d'or varient, passant de l'eau à la silice. D'ailleurs, un décalage vers le bleu (« *Blue Shift* ») de cette bande est observé suite au retrait de la couche de silice suite à la polymérisation de la couche externe. De plus, suite à la formation de la couche de polymère, les nanoparticules diffusent davantage la lumière, du fait de l'augmentation de leur taille. Cette diffusion de la lumière plus marquée est mise en évidence, pour Au@SiO₂@USCT et Au@vide@UCST, par l'aspect du spectre entre 350 et 450 nm.

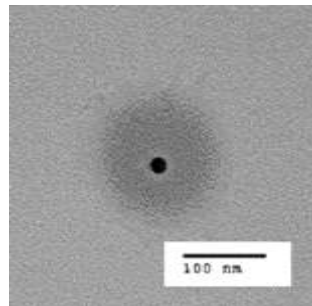


Figure 110. Aspect de l'échantillon n°2 suite au retrait de la couche de silice, observé par MET.

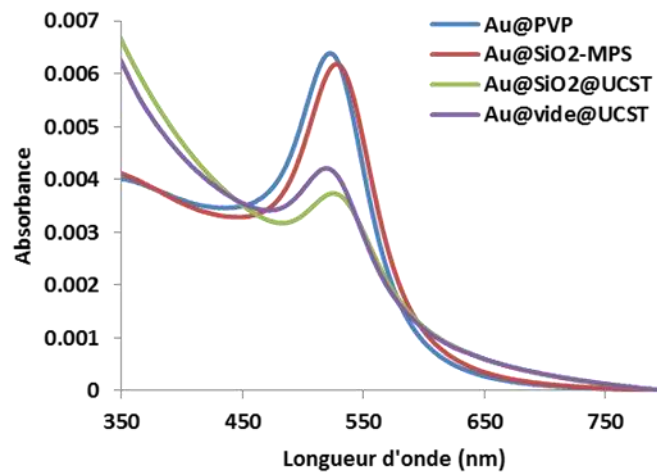


Figure 111. Spectres UV-visible des nanoparticules après chaque étape de synthèse.

Tableau 15. Conditions de synthèse et paramètres des nanoparticules « Yolk-Shell »

Échantillons	mol% AN	Diamètre Au@SiO ₂ (nm)	PDI Au@SiO ₂	Épaisseur SiO ₂ (nm)	Potentiel Zéta Au@SiO ₂ (mV)	Diamètre Au@SiO ₂ @UCST (nm)	PDI Au@SiO ₂ @UCST	Épaisseur UCST (nm)	Potentiel Zéta Au@SiO ₂ @UCST (mV)
1	0,00	61,02	0,117	19,32	-40,5	362,1	0,037	150,54	-2,8
2	35,0	63,16	0,053	20,39	-44,4	133,6	0,023	35,22	-19,8
3	30,0	61,86	0,070	19,74	-39,7	136,5	0,045	37,32	-27,0
4	30,0	53,14	0,218	15,38	-43,8	143,8	0,007	45,33	-18,9
5	30,0	91,89	0,078	34,76	-45,3	164,0	0,091	36,06	-21,2
6	30,0	154,3	0,044	65,96	-46,0	243,5	0,018	44,60	-21,2
7	30,0	140,4	0,054	59,01	-51,9	174,0	0,019	16,80	-20,8
8	30,0	140,3	0,006	58,96	-48,1	317,0	0,037	88,35	-22,0

6.3.2. Étude des propriétés pH et thermosensibles - Effet de la composition

Les propriétés thermosensibles et pH-sensibles ont été étudiées par diffusion dynamique de la lumière avant et après l'étape de retrait de la couche de silice. Nous avons étudié l'effet du ratio molaire AAm/AN sur la variation du diamètre hydrodynamique et sur le potentiel zéta lorsque le pH et/ou la température varient.

Propriétés pH-sensibles

La **Figure 112** représente la variation du diamètre hydrodynamique et du potentiel zéta en fonction du pH pour l'échantillon n°3 du **Tableau 15**. Avant l'étape de retrait de la couche de silice (courbes bleues), les nanoparticules ne semblent pas être sensibles aux variations de pH. Malgré le fait que le potentiel zéta augmente pour s'approcher de la valeur de zéro, le diamètre hydrodynamique ne varie pas sensiblement et se maintient autour de 140 nm. En revanche, lorsque le potentiel zéta se trouve entre 0 et -10 mV, la stabilisation des nanoparticules par effet stérique n'est plus suffisante pour stabiliser les nanoparticules. Il en résulte une aggrégation pour un pH inférieur à 5.

Suite à l'étape de retrait de la couche de silice, plusieurs différences notables peuvent être mises en évidence. Tout d'abord, le potentiel zéta des nanoparticules à pH basique est beaucoup plus élevé, témoignant de la présence des fonctions acides déprotonées. De plus, le diamètre hydrodynamique des particules est beaucoup plus grand. En effet, la présence des fonctions acides rend le polymère plus hydrophile puisque les fonctions acides sont capables de se solvater. Si l'on observe l'effet de la variation de pH, on constate que le potentiel zéta est stable et se situe en-dessous de -30 mV entre les pH 6 et pH 11. Pour ces valeurs, les particules sont stables puisqu'elles sont chargées. Entre pH 7 et 11, le diamètre hydrodynamique ne varie pas. On peut émettre l'hypothèse que les nanoparticules sont dans leur état maximal de gonflement. En revanche, lorsque le pH diminue, on constate d'une part, une diminution du potentiel zéta, correspondant à la protonation d'une partie des fonctions acides. D'autre part, le diamètre hydrodynamique diminue du fait de la protonation des fonctions acides. Toutefois, même à pH acide, le diamètre ne retrouve pas celui des nanoparticules avant l'étape de retrait de la couche de silice. En dessous de pH 4, valeur proche de celle du pKa de l'acide, les nanoparticules s'agrègent.

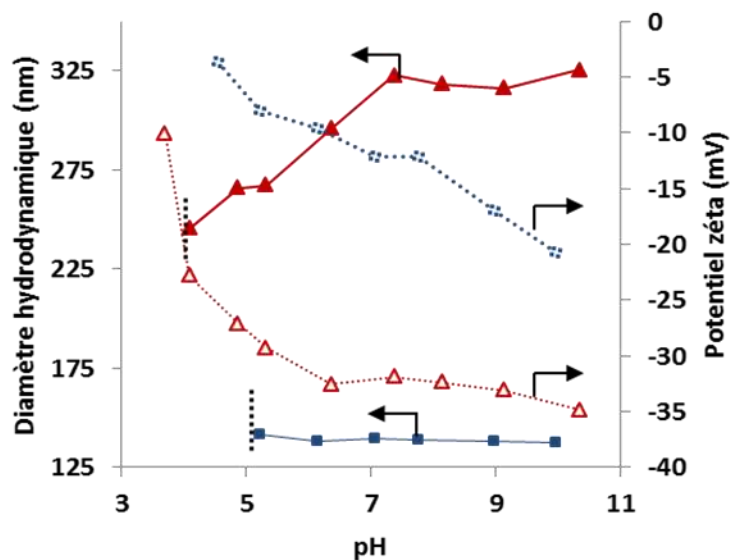


Figure 112. Variation du diamètre hydrodynamique et du potentiel zéta en fonction du pH pour l'échantillon n°3 avant (traits bleus) et après (traits rouges) l'étape de retrait de la couche de SiO₂.

Les **Figures 113A et 113B** démontrent l'effet du ratio molaire sur les propriétés pH-sensibles des nanoparticules suite à l'étape de retrait de la couche de silice. Il semblerait que le ratio molaire AAm/AN n'affecte pas la tendance observée pour la variation du potentiel zéta. En effet, les valeurs de potentiel zéta se situent autour de -30 mV pour des pH basiques, puis diminuent lorsque le pH devient acide. En revanche, le ratio molaire AAm/AN affecte la variation du diamètre hydrodynamique lorsque le pH varie. Le diamètre augmente avec le pH et ceci quelque soit le ratio. En revanche, pour le ratio 2.33, un plateau est observé à partir de pH 7.

Propriétés thermosensibles

Les propriétés thermosensibles ont été étudiées par diffusion dynamique de la lumière. L'effet du ratio molaire AAm/AN a été évalué avant et après le retrait de la couche de silice.

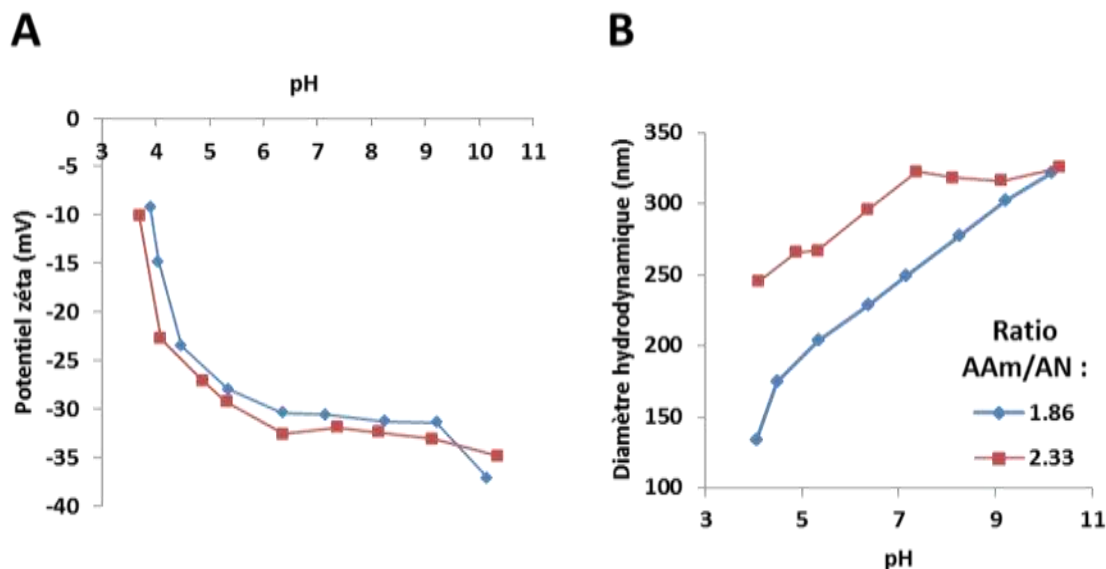


Figure 113. Variation du (A) potentiel zéa et (B) du diamètre hydrodynamique des nanoparticules YS en fonction du pH suite au retrait de la couche de silice.

Avant le retrait de la couche de silice (**Figure 114A**), le diamètre des nanoparticules augmente graduellement de 130 à 150 nm. Toutefois, les tendances observées pour les deux ratios AAm/AN ne semblent pas être différentes. Dans le **Chapitre 5**, l'effet de la composition sur la transition de volume d'hydrogels à base de PAAm-co-AN avait été étudié. Il a été démontré que c'était la quantité de MBA qui contrôlait cette température de transition de volume, et non le ratio molaire AAm/AN. C'est probablement le même effet qui est observé avant le retrait de la couche de silice.

En revanche, suite au retrait de la couche de silice, plusieurs remarques peuvent être réalisées. Le diamètre des nanoparticules est plus élevé et ceci quelques soient le ratio molaire et le pH de la suspension. La taille est d'autant plus grande que le pH est élevé. Cet effet a été justifié précédemment par le fait que les fonctions amides ont été partiellement hydrolysées en fonctions acides lors de l'étape de retrait de SiO₂. Ainsi, à pH 8.9, les fonctions acides sont déprotonées et le copolymère est dans un état hydrophile et gonflé. En raison de leur déprotonation, les fonctions acides ne peuvent plus former des liaisons hydrogènes entre elles, expliquant la perte de thermosensibilité (**Figure 114B**).

Toutefois à pH acide, lorsque les fonctions acides sont protonées, des liaisons hydrogènes entre ces fonctions peuvent contribuer à l'observation d'une thermosensibilité. C'est le cas pour l'échantillon possédant un ratio molaire AAm/AN de 2.33. En revanche, pour l'échantillon possédant un ratio de 1.86, aucune thermosensibilité n'est observée à pH 4.9 (Figure 114C).

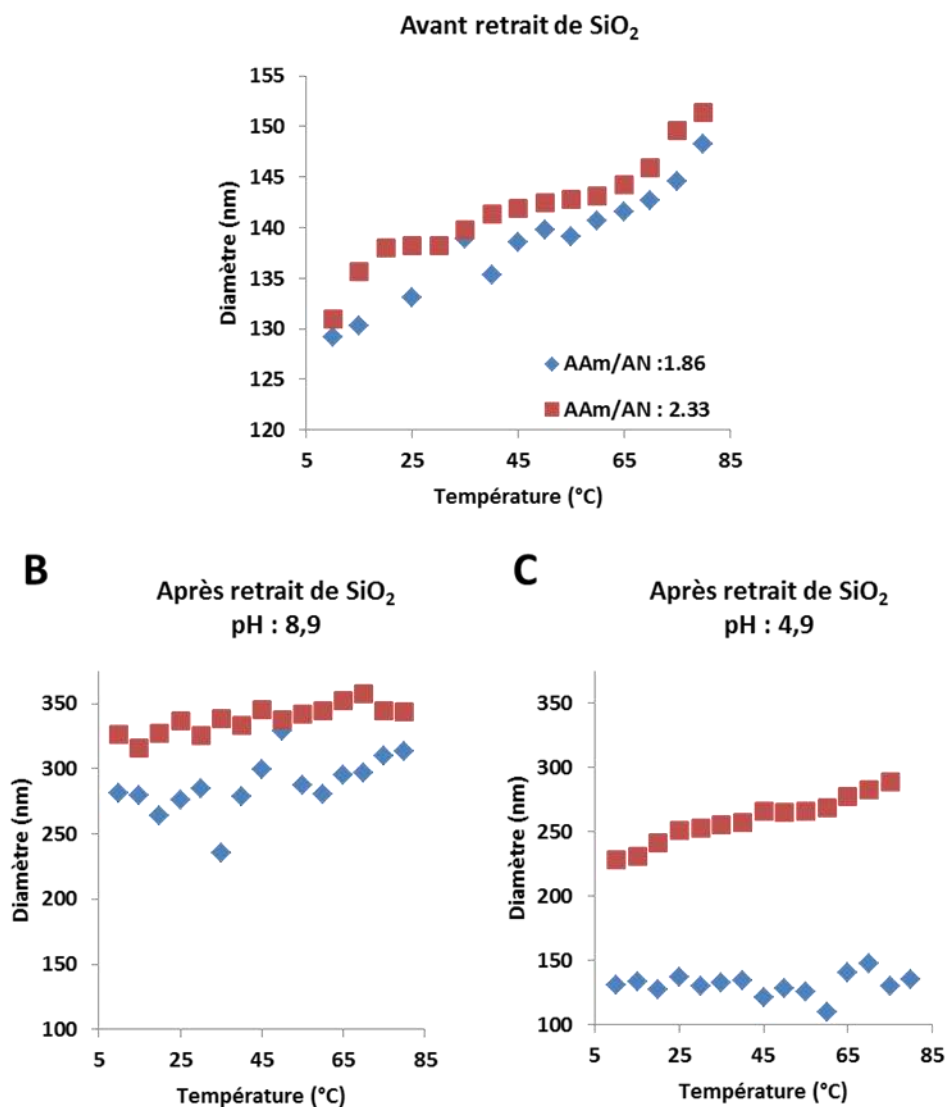


Figure 114. Variation du diamètre hydrodynamique avec la température pour les échantillons n°2 et 3 (A) avant le retrait de la couche de silice, (B) après le retrait de la couche de silice à pH 8,9 et (C) après le retrait de la couche de silice à pH 4,9.

Propriétés photothermiques

Les propriétés photothermiques ont été étudiées en mesurant les profils de température sous irradiation. Pour cela, 100 μL de suspension de nanoparticules ont été introduit dans une microcuve de spectrophotométrie. Une sonde a été introduite afin de mesurer la température en fonction du temps d'irradiation. Il est à noter que si la sonde est exposée directement devant le faisceau, la température mesurée serait erronée. Ainsi, la sonde a été plongée dans la suspension mais pas directement face à la source laser.

Les **Figures 115A** et **115B** représentent, respectivement, les variations de température de l'eau et de l'échantillon lorsque ces derniers sont exposés à différentes puissances du laser. À partir des courbes obtenues, la température d'équilibre pour chaque puissance du laser a été extraite et reportée sur la **Figure 115C**. Tandis que la variation de température de l'eau reste nulle quelque soit la puissance du laser, la variation de température de l'échantillon semble augmenter de façon linéaire lorsque la puissance du laser augmente.

L'effet de la concentration en nanoparticules a également été étudié. La **Figure 116A** représente les profils de température pour l'échantillon n°2 exposé à une puissance de 1.00 W pour différentes concentrations. À partir des courbes obtenues, les températures maximales atteintes à l'équilibre thermique ont été extraites et reportées à la **Figure 116B**.

La variation du ratio molaire AAm/AN ne semble pas affecter les tendances observées (**Figure 117**). Ceci semble parfaitement logique puisque seule la composition de la membrane de polymère a été modifiée. La taille des nanoparticules d'or et l'épaisseur de la couche de silice ont été maintenue constantes lors de la synthèse.

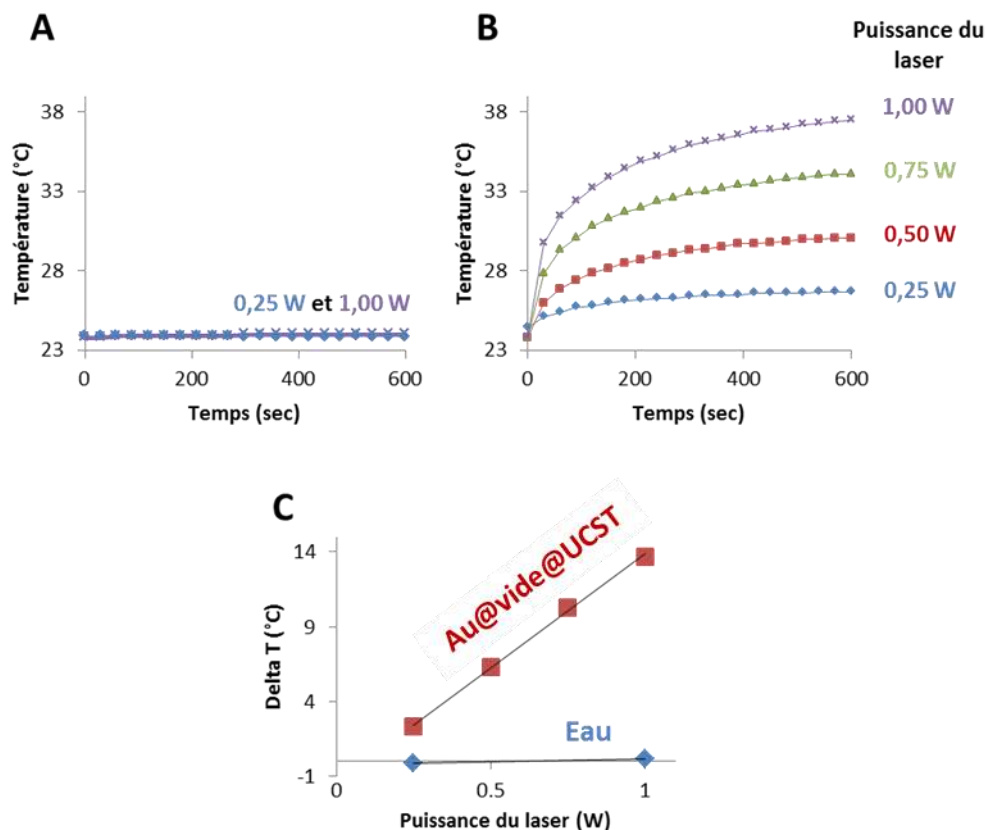


Figure 115. Profils de température au cours du temps pour (A) l'eau et (B) l'échantillon n°2 exposés à différentes puissances du laser. (C) Évolution de la différence de température en fonction de la puissance du laser.

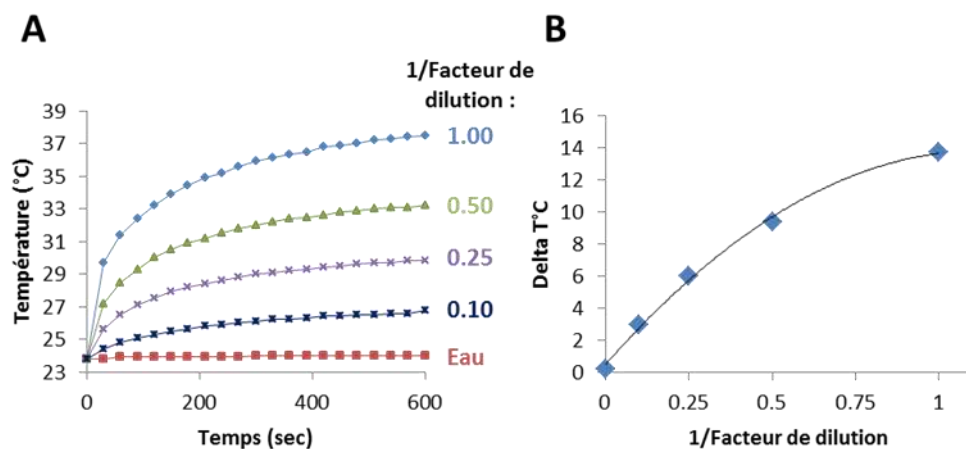


Figure 116. Effet de la concentration en nanoparticules sur les propriétés photothermiques de l'échantillon n°2 (puissance du laser : 1.00 W).

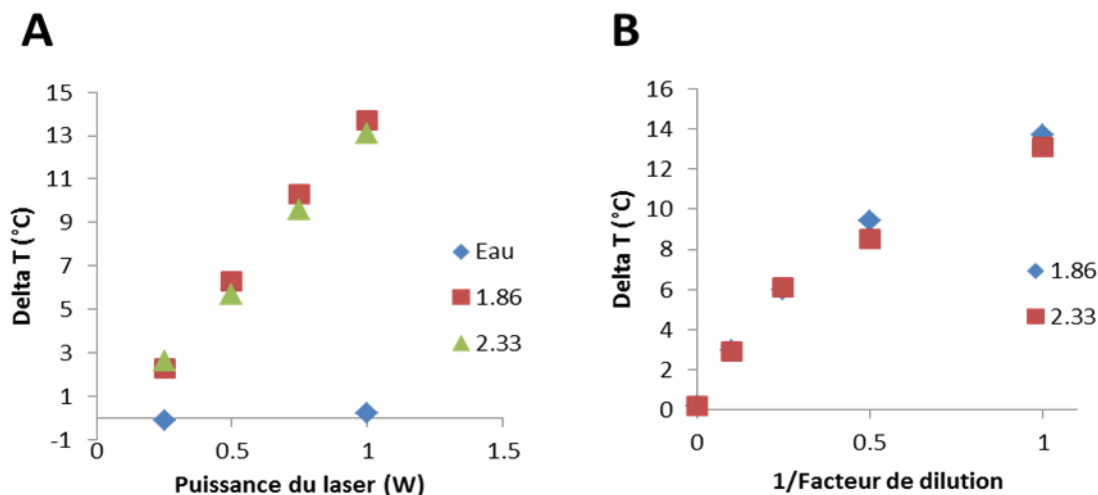


Figure 117. Variation de la différence de température avec (A) la puissance du laser et (B) la concentration en particules pour deux ratios AAm/AN différents (Puissance du laser : 1,00 W).

6.3.3. Effet de la morphologie sur les propriétés catalytiques

Lorsque les nanoparticules d'or sont exposées à la source laser, une partie de l'énergie radiative absorbée est convertie sous forme de chaleur. Ainsi, un gradient de température s'établit autour de cette nanoparticule. En fonction de sa distance avec la surface d'or, la couche de polymère ne sera donc pas exposée à la même température. Son état de dilatation sera alors potentiellement affecté par cette distance. Afin d'étudier l'effet de la distance entre la surface d'or et la couche de polymère, plusieurs nanoparticules ont été synthétisées avec des couches de silice différentes (conditions 3 à 6 du **Tableau 15**). Suite au retrait de la couche de silice, la cinétique de catalyse de la réduction du 4-NP a été étudiée lorsque l'échantillon est exposé à la source laser ou non.

La **Figure 118** représente l'évolution du spectre du 4-NP au cours du temps lorsque l'échantillon est placé dans une cellule Peltier à 30°C. À partir de ces spectres, l'absorbance à 400 nm a été extraite et la **Figure 119A** représente le $\ln(A/A_0)$ pour différentes températures. Plusieurs remarques peuvent être apportées à partir de cette figure. La première observation témoigne du caractère UCST de ces nanoparticules. En effet, le déclin

de l'absorbance s'établie après un délai de latence plus long à basse température. Cette décroissance de l'absorbance s'établie après seulement 1 minute à 50°C, tandis qu'elle s'établie après environ 15 minutes à 20°C. Ce résultat démontre l'effet de la température sur l'état de dilatation de la membrane à base de PAAm-co-AN. À basse température, la membrane se trouve dans un état déshydraté et son état de dilatation ne permet pas la diffusion de petites molécules hydrophiles. En revanche, lorsque la température augmente, la membrane devient de plus en plus hydrophile et la porosité devient plus importante. Ceci permet donc au 4-NP de diffuser plus aisément à travers la membrane de copolymère.

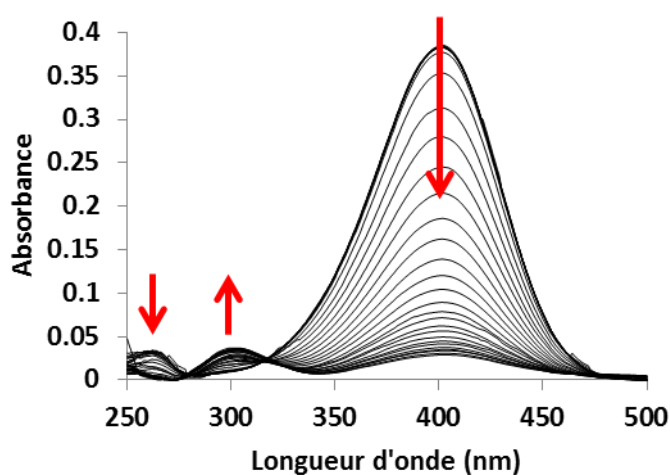


Figure 118. Évolution des spectres UV-visible du 4-NP lors de la catalyse à 30°C.

De plus, suite au délai de latence, la cinétique de catalyse du 4-nitrophénol en 4-aminophénol s'établie selon une cinétique d'ordre 1. En effet, on constate que la décroissance de la concentration est exponentielle au cours du temps. La fonction $\ln(A/A_0)$ décrit une droite de pente négative correspondant à la constante de vitesse apparente $-k_{app}$. À partir de la **Figure 119A**, les constantes k_{app} obtenues pour chaque température ont été extraites afin de tracer la courbe représentant $\ln(k_{app})$ en fonction de l'inverse de la température ($1/T$) (**Figure 119B**). Il est à noter que la courbe de la **Figure 119B** n'est pas linéaire, démontrant l'existence de plusieurs énergies d'activation. Il est probable que le caractère thermosensible de la couche de polymère soit partiellement responsable de cette non-linéarité. En effet, en plus de l'énergie requise pour la réaction de réduction du 4-NP

par le NaBH_4 à la surface de l'or, de l'énergie est également requise pour que les réactifs, initialement à l'extérieur des nanoparticules diffusent au travers des chaînes de polymères.

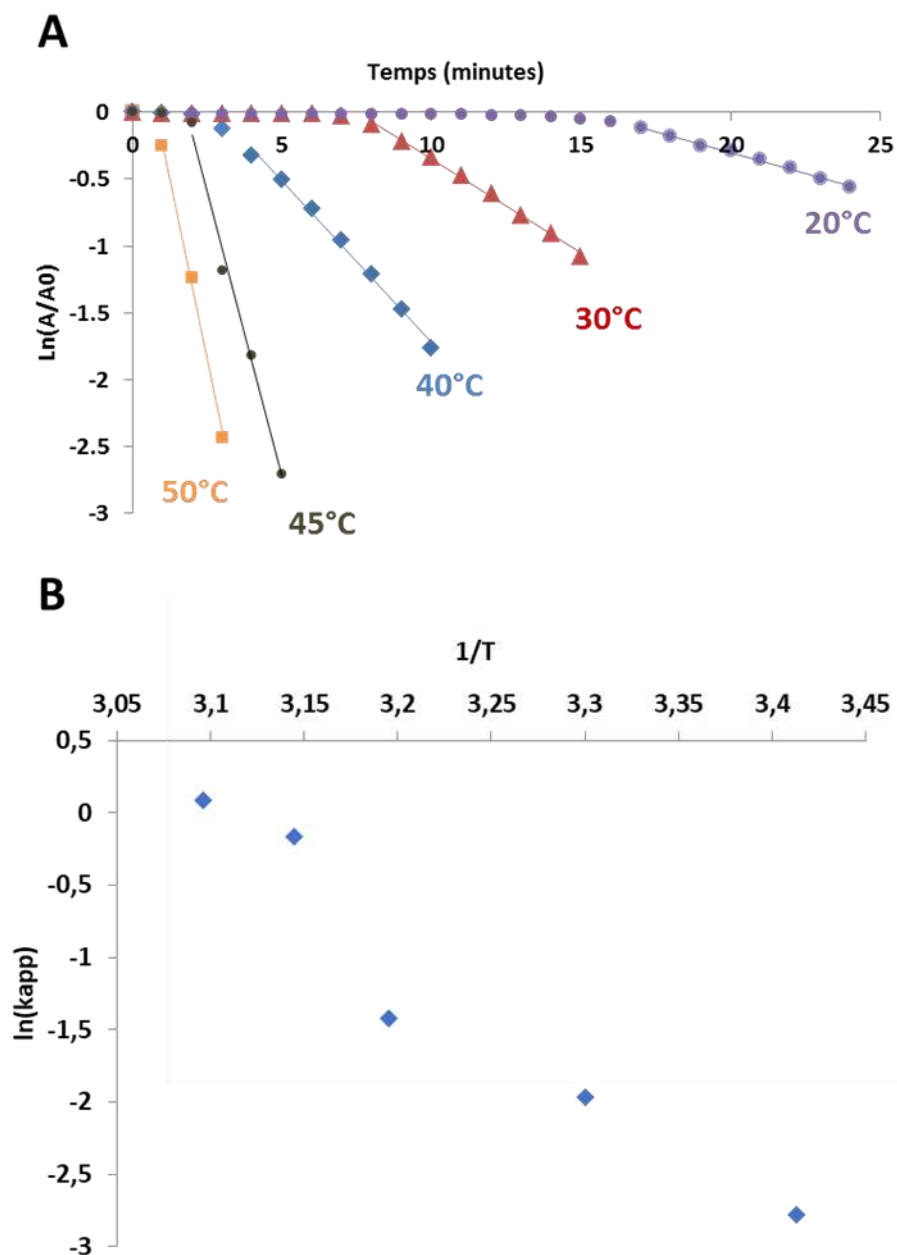
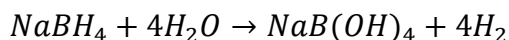


Figure 119. (A) Cinétique de catalyse du 4-NP au contact des systèmes Au@vide@UCST pour différentes températures. (B) Variation de $\ln(k_{app})$ en fonction de $1/T$.

Suite à ces premiers essais, les nanoparticules ont été placées dans une cellule Peltier thermostatée à 20°C. Puis ces dernières ont été exposées à la source laser à différentes

puissances comprises entre 0 et 1,00 W. La même méthodologie a été adoptée pour ces mesures. En revanche, les essais de catalyse en présence du laser ont été un échec. En solution aqueuse, la stabilité du NaBH_4 dépend étroitement de la température et du pH de la solution. Lorsque le pH diminue et/ou que la température augmente, le NaBH_4 s'hydrolyse selon la réaction suivante :



Si le NaBH_4 semble stable pour des températures autour de 50°C , lorsque les particules sont exposées à la source laser, la température à la surface de l'or est probablement beaucoup plus élevée. Le NaBH_4 qui est alors au contact de celles-ci s'hydrolyse plus rapidement, conduisant à une diminution de sa concentration. Ceci explique la raison pour laquelle la cinétique de catalyse est plus lente lorsque les particules sont exposées à la source laser.

6.4. Conclusions et Perspectives

6.4.1. Conclusions

Le premier objectif de l'étude qui consistait à observer l'effet de l'étape de retrait de la couche de silice sur les propriétés thermosensibles a démontré l'apparition d'une sensibilité au pH. Suite à cette étape de retrait, une partie des fonctions amides sont hydrolysées pour former des fonctions acides. Malgré le fait que le ratio AAm/AN a toujours un effet sur les propriétés thermosensibles du copolymère, celle-ci est moins marquée et dépend étroitement du pH de la suspension. La thermosensibilité devient également sensible à la nature des sels et à la force ionique de la solution. L'influence de ses nombreux paramètres sur la thermosensibilité de ces nanoparticules YS, rend ces systèmes difficiles à contrôler pour bon nombre d'applications. Toutefois, plusieurs adaptations seront proposées dans le paragraphe « Perspectives » afin d'améliorer ces points faibles et rendre ces nanosystèmes attrayants.

Il est à noter qu'avant l'étape de retrait de la couche de silice, la thermosensibilité de la membrane de copolymère n'est pas influencée par le ratio molaire AAm/AN. Il est

probable que la fraction molaire en MBA contrôle la température de transition de volume des systèmes YS, de la même manière qu'elle contrôlait la transition de volume des hydrogels macroscopiques étudiés au **Chapitre 5**.

L'effet photothermique a été démontré en faisant varier la puissance du laser et la concentration en particules. Sans surprise, la température des échantillons exposés à la source laser augmente de façon linéaire lorsque la puissance lumineuse augmente. L'élévation de la concentration en particules a pour effet d'augmenter la température d'équilibre pour une même puissance de laser. Toutefois, les coefficients de conversion photothermique n'ont pas été calculés. Il n'est donc pas possible de conclure sur l'effet de la concentration sur cette efficacité de conversion.

Le second objectif de l'étude était d'observer l'effet de la distance séparant la nanoparticule d'or et la membrane, sur les propriétés thermosensibles. Cet objectif n'a pas été atteint pour plusieurs raisons. La première réside dans le fait que, suite à l'étape de retrait, il n'y a pas de cavité distincte entre la nanoparticule d'or et la membrane de copolymère. De plus, il semblerait que le NaBH_4 , responsable de la réduction du 4-NP, ne soit pas stable thermiquement lors de l'irradiation, conduisant à des cinétiques de catalyses plus faibles qu'en absence de laser.

6.4.2. Perspectives

Malgré les quelques points faibles mis en évidence dans cette étude, ces derniers sont sources d'informations et permettent de guider des adaptations possibles. L'une des premières adaptations serait que le PAAm-co-AN ne subisse pas d'hydrolyse, de telle sorte que les nanoparticules ne soient pas sensibles aux variations de pH et/ou de force ionique. Plusieurs solutions sont envisageables :

- (1) Il serait possible d'effectuer la synthèse de la couche de polymère en 2 étapes^{154,155}.

Une première couche réticulée serait synthétisée à base de monomères non hydrolysables. Puis la couche de silice serait éliminée selon le protocole décrit dans ce manuscrit. Enfin, suite au retrait de la silice, une seconde couche de polymère à base d'acrylamide et d'acrylonitrile pourrait être synthétisée à la surface de la

première couche de polymère. De cette manière, la couche de copolymère thermosensible ne serait pas affectée par l'étape d'hydrolyse, bien qu'il soit possible que son UCST pourrait être affectée quelque peu par la première couche de polymère.

- (2) Il serait possible d'étudier d'autres méthodes de retrait de la couche de silice ou envisager une couche « sacrificielle » d'une autre nature, plus facilement éliminable.

Afin de répondre à la seconde problématique, il serait possible d'étudier la cinétique de diffusion, à l'intérieur des systèmes YS, d'une molécule active en spectrométrie RAMAN. Une seconde méthode, plus facile à mettre en place, serait d'étudier la cinétique de diffusion de la quinoline au travers de la membrane de polymère. La bande de résonance des plasmons de surface des nanoparticules d'or est très sensible aux variations de l'indice de réfraction. Ainsi, cette bande de résonance subit un décalage vers le rouge (« Red-shift ») lorsque l'eau est progressivement remplacée par la quinoline, puisque les indices de réfraction de l'eau et de la quinoline sont très différents (1,62 pour la quinoline contre 1,33 pour l'eau)^{133,156}. En plus, afin de pouvoir étudier l'utilisation des systèmes YS pour une réaction catalysée par l'or et, en même temps, contrôlée par la lumière via. un effet photothermique de l'or, il serait nécessaire de trouver autres réactions catalytiques dans lesquelles tous les composés impliqués sont stables thermiquement. Parmi les réactions les plus usuelles, il est possible de citer l'oxydation d'alcool en présence d'oxygène¹⁵⁷.

Enfin, les nanoparticules YS élaborées dans ce projet sont constituées de nanoparticules d'or sphériques, permettant une absorption dans le visible. Toutefois, les radiations visibles ne sont pas capables d'atteindre des zones plus profondes que le derme, limitant ainsi leur utilisation pour des applications cutanées. Afin d'élargir leurs applications à des zones plus profondes, il serait intéressant de transposer la méthodologie mise en place dans ce projet en remplaçant les nanosphères d'or par des nanobâtonnets d'or. En contrôlant le rapport d'aspect, il est possible de déplacer la position de la bande de résonance des plasmons de surface dans le domaine proche-infrarouge (800 nm).

CONCLUSIONS

Là où le PNIPAAm, le plus populaire des polymères LCST, occupait une place prépondérante pour le développement de matériaux thermosensibles, les polymères UCST attirent de plus en plus l'attention. Depuis la démonstration des propriétés thermosensibles du PAAm-co-AN par l'équipe de S. Agarwal, les polymères UCST, dont la thermosensibilité est basée sur la thermoréversibilité des liaisons hydrogènes, démontrent leur pertinence pour de nombreuses applications.

Du fait de sa neutralité, de sa faible hystérèse et de la possibilité de contrôler sa température de transition de phase, le PAAm-co-AN a fait l'objet d'une trentaine de publications ces huit dernières années. Tandis que certaines étudient les paramètres influençant la transition de phase par différents outils de caractérisation, les autres démontrent diverses applications.

L'innovation dans ces travaux de doctorat, réside dans la combinaison des propriétés photothermiques et thermosensibles. À l'exception de quelques références, très peu d'études reportent l'utilisation de la lumière pour induire la transition de phase de polymères UCST. Lors de ce doctorat, deux designs de nanoparticules basés sur ce concept ont été élaborés : des nanogels et des nanosystèmes de type cœur-coquille.

Pour ce premier design, suite à la synthèse et à l'étude complète de leurs propriétés thermosensibles, des copolymères triblocs à base de PAAm-co-AN ont été réticulés par l'intermédiaire d'un colorant de nickel-bis(dithiolène). Ce complexe métallique non-luminescent, est capable d'absorber la lumière proche-infrarouge et de convertir cette énergie radiative sous forme de chaleur. Suite à la détermination du coefficient de conversion photothermique, pour différentes conditions de solvant et de concentrations, il a été démontré que ces nanogels pouvaient être classés parmi les nanoparticules photothermiques les plus performantes dans le domaine proche-infrarouge. De plus, des mesures de transmittance ont permis de démontrer la transition de volume des nanoparticules sous irradiation. L'expansion de volume des nanogels permet la libération

contrôlée de molécules hydrophobes, tels que le Nile Red. Toutefois, les nombreuses étapes de synthèse, longues et complexes, ont conduit au développement du second design.

Pour ce second projet, des nanoparticules de type cœur-coquille ont été élaborées. Le cœur d'or, capable d'absorber la lumière visible est responsable des propriétés photothermique. La chaleur générée par ces nanoparticules d'or permet la transition de volume de la membrane externe à base de PAAm-co-AN. Toutefois, il a été démontré que l'étape de retrait de la silice conduit à l'hydrolyse d'une partie des fonctions amides en fonctions acides. Cette hydrolyse induit l'apparition d'une sensibilité au pH qui ne se manifestait pas avant l'étape de retrait de SiO₂. De plus, si le ratio molaire AAm/AN ne semblait pas influençait la transition de volume avant l'étape de retrait de la silice, suite à cette étape, le ratio molaire AAm/AN semble affecter les propriétés thermosensibles.

Les capacités photothermiques ont été étudiées en mesurant les profils de température sous irradiation laser. Les coefficients de conversion photothermique n'ont pas été calculés, rendant difficile la comparaison avec les autres systèmes de littérature. Toutefois, la variation de température sous irradiation est significative et ceci malgré que la concentration en or et la puissance du laser soient faibles. Les essais de catalyses ont démontré les capacités de ces nanosystèmes comme catalyseurs hétérogènes. Toutefois, les essais sous irradiation n'ont pas été concluant et requiert une adaptation des protocoles.

Tandis que le second design nécessite quelques adaptations lors de la synthèse, les excellents résultats obtenus pour premier système laissent entrevoir la possibilité de réaliser une étude *in vitro*. Enfin, si l'application démontrée pour ces deux nanosystèmes s'est orientée vers la libération contrôlée de molécules d'intérêts, il n'est pas exclu d'envisager d'autres applications. Ces nanoparticules pourraient notamment être utilisées pour la synthèse de matériaux composites innovants aux propriétés mécaniques et optiques contrôlées.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Strebhardt, K.; Ullrich, A. Paul Ehrlich's Magic Bullet Concept: 100 Years of Progress. *Nat. Rev. Cancer* **2008**, 8 (6), 473–480 DOI: 10.1038/nrc2394.
- (2) Trocmé, C.; Baillet, A.; Gaudin, P. La Protéomique : Comment Cela Fonctionne T-II? *Rev. Rhum.* **2011**, 78, S173–S177.
- (3) Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Flower, R. J. *Pharmacology*; 2007.
- (4) Seuring, J.; Agarwal, S. Polymers with Upper Critical Solution Temperature in Aqueous Solution. *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, 33 (22), 1898–1920 DOI: 10.1002/marc.201200433.
- (5) Karimi, M.; Sahandi Zangabad, P.; Baghaee-Ravari, S.; Ghazadeh, M.; Mirshekari, H.; Hamblin, M. R. Smart Nanostructures for Cargo Delivery: Uncaging and Activating by Light. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 4584–4610.
- (6) Wang, D.; Wu, S. Red-Light-Responsive Supramolecular Valves for Photocontrolled Drug Release from Mesoporous Nanoparticles. *Langmuir* **2016**, 32 (2), 632–636 DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b04399.
- (7) Gohy, J.-F.; Zhao, Y. Photo-Responsive Block Copolymer Micelles: Design and Behavior. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (17), 7117–7129 DOI: 10.1039/c3cs35469e.
- (8) Gorka, A. P.; Nani, R. R.; Zhu, J.; Mackem, S.; Schnermann, M. J. A near-IR Uncaging Strategy Based on Cyanine Photochemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (40), 14153–14159 DOI: 10.1021/ja5065203.
- (9) Goodwin, A. P.; Mynar, J. L.; Ma, Y.; Fleming, G. R.; Fréchet, J. M. J. Synthetic Micelle Sensitive to IR Light via a Two-Photon Process. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (28), 9952–9953 DOI: 10.1021/ja0523035.
- (10) Yuan, A.; Wu, J.; Tang, X.; Zhao, L.; Xu, F.; Hu, Y. Application of near-Infrared Dyes for Tumor Imaging, Photothermal, and Photodynamic Therapies. *J. Pharm. Sci.* **2013**, 102 (1), 6–28 DOI: 10.1002/jps.23356.
- (11) Jaque, D.; Martínez Maestro, L.; Del Rosal, B.; Haro-Gonzalez, P.; Benayas, a.; Plaza, J. L.; Martín Rodríguez, E.; García Solé, J. Nanoparticles for Photothermal Therapies. *Nanoscale* **2014**, 6 (16), 9494–9530 DOI: 10.1039/c4nr00708e.
- (12) Gao, H.; Bi, Y.; Chen, J.; Peng, L.; Wen, K.; Ji, P.; Ren, W.; Li, X.; Zhang, N.; Gao, J.; Chai, Z.; Hu, Y. Near-Infrared Light-Triggered Switchable Nanoparticles for Targeted Chemo/Photothermal Cancer Therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, 8 (24), 15103–15112 DOI: 10.1021/acsami.6b03905.

- (13) Meng, Z.; Chen, X.; Liu, Z.; Chen, S.; Yu, N.; Wei, P.; Chen, Z.; Zhu, M. NIR-Laser-Triggered Smart Full-Polymer Nanogels for Synergic Photothermal-/chemo-Therapy of Tumors. *RSC Adv.* **2016**, *6* (93), 90111–90119 DOI: 10.1039/c6ra20432e.
- (14) Roper, D. K.; Ahn, W.; Hoepfner, M. Microscale Heat Transfer Transduced by Surface Plasmon Resonant Gold Nanoparticles. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111* (9), 3636–3641 DOI: 10.1021/jp064341w.
- (15) Shibu, E. S.; Hamada, M.; Murase, N.; Biju, V. Nanomaterials Formulations for Photothermal and Photodynamic Therapy of Cancer. *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.* **2013**, *15* (1), 53–72 DOI: 10.1016/j.jphotochemrev.2012.09.004.
- (16) Alkilany, A. M.; Thompson, L. B.; Boulos, S. P.; Sisco, P. N.; Murphy, C. J. Gold Nanorods: Their Potential for Photothermal Therapeutics and Drug Delivery, Tempered by the Complexity of Their Biological Interactions. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64* (2), 190–199 DOI: 10.1016/j.addr.2011.03.005.
- (17) Savchuk, O. a.; Carvajal, J. J.; Massons, J.; Aguiló, M.; Díaz, F. Determination of Photothermal Conversion Efficiency of Graphene and Graphene Oxide through an Integrating Sphere Method. *Carbon N. Y.* **2016**, *103*, 134–141 DOI: 10.1016/j.carbon.2016.02.075.
- (18) Yue, C.; Liu, P.; Zheng, M.; Zhao, P.; Wang, Y.; Ma, Y.; Cai, L. IR-780 Dye Loaded Tumor Targeting Theranostic Nanoparticles for NIR Imaging and Photothermal Therapy. *Biomaterials* **2013**, *34* (28), 6853–6861 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.05.071.
- (19) Shirata, C.; Kaneko, J.; Inagaki, Y.; Kokudo, T.; Sato, M.; Kiritani, S.; Akamatsu, N.; Arita, J.; Sakamoto, Y.; Hasegawa, K.; Kokudo, N. Near-Infrared Photothermal/photodynamic Therapy with Indocyanine Green Induces Apoptosis of Hepatocellular Carcinoma Cells through Oxidative Stress. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (1), 1–8 DOI: 10.1038/s41598-017-14401-0.
- (20) Shechter, I.; Ramon, O.; Portnaya, I.; Paz, Y.; Livney, Y. D. Microcalorimetric Study of the Effects of a Chaotropic Salt, KSCN, on the Lower Critical Solution Temperature (LCST) of Aqueous poly(N- Isopropylacrylamide) (PNIPA) Solutions. *Macromolecules* **2010**, *43* (1), 480–487 DOI: 10.1021/ma9018312.
- (21) Ding, Y.; Ye, X.; Zhang, G. Microcalorimetric Investigation on Aggregation and Dissolution of Poly(N -Isopropylacrylamide) Chains in Water. *Macromolecules* **2005**, *38* (3), 904–908 DOI: 10.1021/ma048460q.
- (22) Wang, X.; Wu, C. Light-Scattering Study of Coil-to-Globule Transition of a poly(N-Isopropylacrylamide) Chain in Deuterated Water. *Macromolecules* **1999**, *32* (13), 4299–4301 DOI: 10.1021/ma9902450.

- (23) Asadujjaman, A.; Kent, B.; Bertin, A. Phase Transition and Aggregation Behavior of an UCST-Type Copolymer Poly(acrylamide-Co-Acrylonitrile) in Water: Effect of Acrylonitrile Content, Concentration in Solution, Copolymer Chain Length and Presence of Electrolyte. *Soft Matter* **2017**, *13*, 658–669 DOI: 10.1039/C6SM02262F.
- (24) Doncom, K. E. B.; Pitto-Barry, a; Willcock, H.; Lu, a; McKenzie, B. E.; Kirby, N.; O'Reilly, R. K. Complementary Light Scattering and Synchrotron Small-Angle X-Ray Scattering Studies of the Micelle-to-Unimer Transition of Polysulfobetaines. *Soft Matter* **2015**, *11* (18), 3666–3676 DOI: 10.1039/c5sm00602c.
- (25) Hou, L.; Wu, P. Understanding the UCST-Type Transition of P(AAm-Co-AN) in H₂O and D₂O: Dramatic Effects of Solvent Isotopes. *Soft Matter* **2015**, *11* (35), 7059–7065 DOI: 10.1039/C5SM01745A.
- (26) Avadanei, M.; Fundueanu, G. Comparative Vibrational Study of Two N-Isopropylacrylamide-Based Co-Polymers: Influence of the Polymer Hydrophobicity on the Phase Transition. *Vib. Spectrosc.* **2012**, *63*, 311–324.
- (27) Yamauchi, H.; Maeda, Y. LCST and UCST Behavior of poly(N-Isopropylacrylamide) in DMSO/water Mixed Solvents Studied by IR and Micro-Raman Spectroscopy. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111* (45), 12964–12968 DOI: 10.1021/jp072438s.
- (28) Ostrovskii, D.; Jacobsson, P.; Nyström, B.; Marstokk, O.; Kopperud, H. B. M. Raman Spectroscopic Characterization of Association and Thermoreversible Gelation in Aqueous Systems of Poly(N-Acetamidoacrylamide). *Macromolecules* **1999**, *32*, 5552–5560.
- (29) Asadujjaman, A.; Bertin, A.; Schönhals, A. Dielectric Analysis of the Upper Critical Solution Temperature Behaviour of a Poly(acrylamide-Co-Acrylonitrile) Copolymer System in Water. *Soft Matter* **2017**, *13* (12), 2384–2393 DOI: 10.1039/C6SM02684B.
- (30) Zhang, H.; Tong, X.; Zhao, Y. Diverse Thermoresponsive Behaviors of Uncharged UCST Block Copolymer Micelles in Physiological Medium. *Langmuir* **2014**, *30*, 11433–11441.
- (31) Clark, E. A.; Lipson, J. E. G. LCST and UCST Behavior in Polymer Solutions and Blends. *Polymer (Guildf)*. **2012**, *53* (2), 536–545 DOI: 10.1016/j.polymer.2011.11.045.
- (32) Käfer, F.; Liu, F.; Stahlschmidt, U.; Jérôme, V.; Freitag, R.; Karg, M.; Agarwal, S. LCST and UCST in One: Double Thermoresponsive Behavior of Block Copolymers of Poly(ethylene Glycol) and Poly(acrylamide-Co-Acrylonitrile). *Langmuir* **2015**, *31* (32), 8940–8946 DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b02006.

- (33) Arotçaréna, M.; Heise, B.; Ishaya, S.; Laschewsky, A. Switching the inside and the outside of Aggregates of Water-Soluble Block Copolymers with Double Thermoresponsivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (14), 3787–3793 DOI: 10.1021/ja012167d.
- (34) Hildebrand, J. H.; Scott, R. L. *Regular Solutions*; 1962.
- (35) Fontanilles, M.; Gnanou, Y. *Chimie et Physicochimie Des Polymères*; 2014.
- (36) Robeson, L. M. *Polymer Blends: A Comprehensive Reviews*.
- (37) Rudin, A.; Choi, P. *The Elements of Polymer Science and Engineering*; 2013.
- (38) Niskanen, J.; Tenhu, H. How to Manipulate the Upper Critical Solution Temperature (UCST)? *Polym. Chem.* **2017**, *8* (1), 220–232 DOI: 10.1039/C6PY01612J.
- (39) Roy, D.; Brooks, W. L.; Sumerlin, B. S. New Directions in Thermoresponsive Polymers. *Chem Soc Rev* **2013**, *42* (17), 7214–7243 DOI: 10.1039/c3cs35499g.
- (40) Bae, Y. C.; Lambert, S. M.; Soane, D. S.; Prausnitz, J. M. Cloud-Point Curves of Polymer Solutions from Thermo-optical Measurements. *Macromolecules* **1991**, *24* (15), 4403–4407 DOI: 10.1021/ma00015a024.
- (41) Van Assche, G.; Van Mele, B.; Li, T.; Nies, E. Adjacent UCST Phase Behavior in Aqueous Solutions of Poly(vinyl Methyl Ether): Detection of a Narrow Low Temperature UCST in the Lower Concentration Range. *Macromolecules* **2011**, *44* (4), 993–998 DOI: 10.1021/ma102572s.
- (42) Schulz, D. N.; Peiffer, D. G.; Agarwal, P. K.; Larabee, J.; Kaladas, J. J.; Soni, L.; Handwerker, B.; Garner, R. T. Phase Behaviour and Solution Properties of Sulphobetaine Polymers. *Polymer (Guildf)*. **1986**, *27* (11), 1734–1742.
- (43) Mary, P.; Bendejacq, D. D.; Labeau, M. P.; Dupuis, P. Reconciling Low- and High-Salt Solution Behavior of Sulfobetaine Polyzwitterions. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111* (27), 7767–7777 DOI: 10.1021/jp071995b.
- (44) Zhang, H.; Guo, S.; Fan, W.; Zhao, Y. Ultrasensitive pH-Induced Water Solubility Switch Using UCST Polymers. *Macromolecules* **2016**, *49* (4), 1424–1433 DOI: 10.1021/acs.macromol.5b02522.
- (45) Seuring, J.; Agarwal, S. First Example of a Universal and Cost-Effective Approach: Polymers with Tunable Upper Critical Solution Temperature in Water and Electrolyte Solution. *Macromolecules* **2012**, *45* (9), 3910–3918 DOI: 10.1021/ma300355k.

- (46) Hou, C.; Ying, L.; Wang, C. Determination of Monomer Apparent Reactivity Ratios for Acrylonitrile-Acrylamide Copolymerization System. *J. Mater. Sci.* **2005**, *40* (3), 609–612 DOI: 10.1007/s10853-005-6297-6.
- (47) Chapiro, A.; Perec-Spritzer, L. Influence Des Solvants Sur La Copolymérisation de l'Acrylamide et l'Acrylonitrile. *Eur. Polym. J.* **1975**, *11*, 59–69.
- (48) Pourjavadi, A.; Hosseinzadeh, H. Synthesis and Properties of Partially Hydrolyzed Acrylonitrile-Co-Acrylamide Superabsorbent Hydrogel. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31* (11), 3163–3172 DOI: 10.5012/bkcs.2010.31.11.3163.
- (49) Seuring, J.; Agarwal, S. Polymers with Upper Critical Solution Temperature in Aqueous Solution: Unexpected Properties from Known Building Blocks. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 597–600.
- (50) Asadujjaman, A.; Kent, B.; Bertin, A. Phase Transition and Aggregation Behavior of an UCST-Type Copolymer Poly(acrylamide-Co-Acrylonitrile) in Water: Effect of Acrylonitrile Content, Concentration in Solution, Copolymer Chain Length and Presence of Electrolyte. *Soft Matter* **2017**, *13*, 658–669 DOI: 10.1039/C6SM02262F.
- (51) Pineda-Contreras, B. a.; Schmalz, H.; Agarwal, S. pH Dependent Thermoresponsive Behavior of Acrylamide–acrylonitrile UCST-Type Copolymers in Aqueous Media. *Polym. Chem.* **2016**, *7* (10), 1979–1986 DOI: 10.1039/C6PY00162A.
- (52) Zhang, Y.; Cremer, P. S. Interactions between Macromolecules and Ions: The Hofmeister Series. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, *10* (6), 658–663 DOI: 10.1016/j.cbpa.2006.09.020.
- (53) Zhang, Q.; Hoogenboom, R. Polymers with Upper Critical Solution Temperature Behavior in Alcohol/water Solvent Mixtures. *Prog. Polym. Sci.* **2015** DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2015.02.003.
- (54) Zhang, Y. J.; Furyk, S.; Bergbreiter, D. E.; Cremer, P. S. Specific Ion Effects on the Water Solubility of Macromolecules: PNIPAM and the Hofmeister Series. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (23), 14505–14510 DOI: Doi 10.1021/Ja0546424.
- (55) Krasovitski, E.; Cohen, Y.; Bianco-Peled, H. The Effect of Salts on the Conformation and Microstructure of poly(N-Isopropylacrylamide) (PNIPA) in Aqueous Solution. *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* **2004**, *42* (20), 3713–3720 DOI: 10.1002/polb.20221.
- (56) Liu, F.; Seuring, J.; Agarwal, S. A Non-Ionic Thermophilic Hydrogel with Positive Thermosensitivity in Water and Electrolyte Solution. *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, *215* (15), 1466–1472 DOI: 10.1002/macp.201400155.

- (57) Marstokk, O.; Nyström, B.; Roots, J. Effect of Denaturant and Polymer Concentration on the Structural and Dynamical Properties of Aqueous Solutions of Poly(N -Acetamido Acrylamide). *Macromolecules* **1998**, *31* (13), 4205–4212 DOI: 10.1021/ma980049d.
- (58) Lu, Y.; Zhou, K.; Ding, Y.; Zhang, G.; Wu, C. Origin of Hysteresis Observed in Association and Dissociation of Polymer Chains in Water. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12* (13), 3188 DOI: 10.1039/b918969f.
- (59) Wu, C.; Wang, X. Globule-to-Coil Transition of a Single Homopolymer Chain in Solution. *Phys. Rev. Lett.* **1998**, *80* (18), 4092–4094 DOI: 10.1103/PhysRevLett.80.4092.
- (60) Zhang, H.; Guo, S.; Fu, S.; Zhao, Y. A near-Infrared Light-Responsive Hybrid Hydrogel Based on UCST Triblock Copolymer and Gold Nanorods. *Polymers (Basel)*. **2017**, *9* (6), 238 DOI: 10.3390/polym9060238.
- (61) Fu, W.; Zhao, B. Thermoreversible Physically Crosslinked Hydrogels from UCST-Type Thermosensitive ABA Linear Triblock Copolymers. *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 6980–6991 DOI: 10.1039/c6py01517d.
- (62) Liu, F.; Jiang, S.; Ionov, L.; Agarwal, S. Thermophilic Films and Fibers from Photo Cross-Linkable UCST-Type Polymers. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 2769–2776 DOI: 10.1039/c5py00109a.
- (63) Zhang, M.; Shen, W.; Xiong, Q.; Wang, H.; Zhou, Z.; Chen, W.; Zhang, Q. Thermo-Responsiveness and Biocompatibility of Star-Shaped poly[2-(dimethylamino)ethyl Methacrylate]-B-Poly(sulfobetaine Methacrylate) Grafted on a B-Cyclodextrin Core. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 28133–28140 DOI: 10.1039/C5RA02115D.
- (64) Li, W.; Huang, L.; Ying, X.; Jian, Y.; Hong, Y.; Hu, F.; Du, Y. Antitumor Drug Delivery Modulated by a Polymeric Micelle with an Upper Critical Solution Temperature. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (10), 3126–3131 DOI: 10.1002/anie.201411524.
- (65) Yuan, W.; Zou, H.; Guo, W.; Wang, A.; Ren, J. Supramolecular Amphiphilic Star-Branched Copolymer: From LCST–UCST Transition to Temperature–fluorescence Responses. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22* (47), 24783 DOI: 10.1039/c2jm35297d.
- (66) Yuan, H.; Chi, H.; Yuan, W. A Star-Shaped Amphiphilic Block Copolymer with Dual Responses: Synthesis, Crystallization, Self-Assembly, Redox and LCST–UCST Thermoresponsive Transition. *Polym. Chem.* **2016**, 4901–4911 DOI: 10.1039/C6PY00702C.

- (67) Tian, M.; Wang, J.; Zhang, E.; Li, J.; Duan, C.; Yao, F. Synthesis of Agarose-Graft-poly[3-Dimethyl (methacryloyloxyethyl) Ammonium Propanesulfonate] Zwitterionic Graft Copolymers via ATRP and Their Thermally-Induced Aggregation Behavior in Aqueous Media. *Langmuir* **2013**, *29* (25), 8076–8085 DOI: 10.1021/la4007668.
- (68) Lin, S.; Shang, J.; Theato, P. CO₂-Triggered UCST Transition of Amphiphilic Triblock Copolymers and Their Self-Assemblies. *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 2619–2629 DOI: 10.1039/c7py00186j.
- (69) Ami, F.; Naohiko, S.; Atsushi, M.; Kazuhiko, I.; Keita, N.; Shin-ichi, Y. Preparation of Upper Critical Solution Temperature (UCST) Responsive Diblock Copolymers Bearing Pendant Ureido Groups and Their Micelle Formation Behavior in Water. *Soft Matter* **2015**, *11*, 5204–5213 DOI: 10.1039/C5SM00499C.
- (70) Ueki, T.; Nakamura, Y.; Lodge, T. P.; Watanabe, M. Light-Controlled Reversible Micellization of a Diblock Copolymer in an Ionic Liquid. *Macromolecules* **2012**, *45* (18), 7566–7573 DOI: 10.1021/ma3016008.
- (71) Sun, H.; Chen, X.; Han, X.; Liu, H. Dual Thermoresponsive Aggregation of Schizophrenic PDMAEMA-B-PSBMA Copolymer with an Unrepeatable pH Response and a Recycled CO₂/N₂ Response. *Langmuir* **2017**, *33* (10), 2646–2654 DOI: 10.1021/acs.langmuir.7b00065.
- (72) Hei, M.; Wang, J.; Wang, K.; Zhu, W.; Ma, P. X. Dually Responsive Mesoporous Silica Nanoparticles Regulated by Upper Critical Solution Temperature Polymers for Intracellular Drug Delivery. *J. Mater. Chem. B* **2017**, 1–5 DOI: 10.1039/C7TB02429K.
- (73) Tian, J.; Huang, B.; Li, H.; Cao, H.; Zhang, W. NIR-Activated Polymeric Nanoplatform with Upper Critical Solution Temperature for Image-Guided Synergistic Photothermal Therapy and Chemotherapy. *Biomacromolecules* **2019**, acs.biomac.9b00321 DOI: 10.1021/acs.biomac.9b00321.
- (74) Tong, G.; Fang, Z.; Huang, G.; Jing, Y.; Dai, S. Gadolinium/DOTA Functionalized Poly(ethylene Glycol)-Block-Poly(acrylamide-Co-Acrylonitrile)micelles with Synergistically Enhanced Cellular Uptake for Cancer Theranostics. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 50534–50542 DOI: 10.1039/C6RA04038A.
- (75) Wu, L.; Zong, L.; Ni, H.; Liu, X.; Wen, W.; Feng, L.; Cao, J.; Qi, X.; Ge, Y.; Shen, S. Magnetic Thermosensitive Micelles with Upper Critical Solution Temperature for NIR Triggered Drug Release. *Biomater. Sci.* **2019**, 2134–2143 DOI: 10.1039/c8bm01672k.

- (76) Fu, W.; Zhao, B. Thermoreversible Physically Crosslinked Hydrogels from UCST-Type Thermosensitive ABA Linear Triblock Copolymers. *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 6980–6991 DOI: 10.1039/c6py01517d.
- (77) Patel, M. G. Acrylic Copolymers Based on Coumarin Derivative: Synthesis and Characterization. *Malaysian Polym. J.* **2011**, *6* (1), 70–86.
- (78) Lai, J. T. Ketoform Reaction. Synthesis of Hindered Imines from 2,6-Dialkylanilines and Ketones. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (11), 1965–1967 DOI: 10.1016/S0040-4039(02)00159-4.
- (79) Banik, B. L.; Fattahi, P.; Brown, J. L. Polymeric Nanoparticles: The Future of Nanomedicine. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomedicine Nanobiotechnology* **2016**, *8* (2), 271–299 DOI: 10.1002/wnan.1364.
- (80) Tian, Y.; Bian, S.; Yang, W. A Redox-Labile Poly(oligo(ethylene Glycol)methacrylate)-Based Nanogel with Tunable Thermosensitivity for Drug Delivery. *Polym. Chem.* **2016** DOI: 10.1039/C6PY00057F.
- (81) Yang, T. F.; Chen, C. N.; Chen, M. C.; Lai, C. H.; Liang, H. F.; Sung, H. W. *Shell-Crosslinked Pluronic L121 Micelles as a Drug Delivery Vehicle*; 2007; Vol. 28, pp 725–734.
- (82) Chem, P.; Roth, P. J.; Davis, T. P.; Lowe, A. B. UCST-Driven Self Assembly and Crosslinking of Diblock Copolymer Micelles. *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 2228–2235 DOI: 10.1039/c2py20204b.
- (83) Arranja, A.; Schroder, A. P.; Schmutz, M.; Waton, G.; Schosseler, F.; Mendes, E. Cytotoxicity and Internalization of Pluronic Micelles Stabilized by Core Cross-Linking. *J. Control. Release* **2014**, *196*, 87–95 DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.10.001.
- (84) Jiang, J.; Qi, B.; Lepage, M.; Zhao, Y. Polymer Micelles Stabilization on Demand through Reversible Photo-Cross-Linking. *Macromolecules* **2007**, *40* (4), 790–792 DOI: 10.1021/ma062493j.
- (85) He, J.; Tong, X.; Tremblay, L.; Zhao, Y. Corona-Cross-Linked Polymer Vesicles Displaying a Large and Reversible Temperature-Responsive Volume Transition. *Macromolecules* **2009**, *42* (19), 7267–7270 DOI: 10.1021/ma901817k.
- (86) Huang, G.; Li, H.; Feng, S. T.; Li, X.; Tong, G.; Liu, J.; Quan, C.; Jiang, Q.; Zhang, C.; Li, Z. Self-Assembled UCST-Type Micelles as Potential Drug Carriers for Cancer Therapeutics. *Macromol. Chem. Phys.* **2015**, *216* (9), 1014–1023 DOI: 10.1002/macp.201400546.

- (87) Putnam, C. D.; Hammel, M.; Hura, G. L.; Tainer, J. A. X-Ray Solution Scattering (SAXS) Combined with Crystallography and Computation : Defining Accurate Macromolecular Structures , Conformations and Assemblies in Solution. *Q. Rev. Biophys.* **2007**, *40* (3), 191–285 DOI: 10.1017/S0033583507004635.
- (88) Doncom, K. E. B.; Willcock, H.; Lu, A.; Mckenzie, B. E.; Kirby, N.; Reilly, R. K. O. Complementary Light Scattering and Synchrotron Micelle-to-Unimer Transition of Polysulfobetaines. *Soft Matter* **2015**, *11*, 3666–3676 DOI: 10.1039/C5SM00602C.
- (89) Ledesma-Motolinía, M.; Braibanti, M.; Rojas-Ochoa, L. F.; Haro-Pérez, C. Interplay between Internal Structure and Optical Properties of Thermosensitive Nanogels. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2015**, *482*, 724–727 DOI: 10.1016/j.colsurfa.2015.07.020.
- (90) Garner, B. W.; Cai, T.; Ghosh, S.; Hu, Z.; Neogi, A. Refractive Index Change due to Volume-Phase Transition in Polyacrylamide Gel Nanospheres for Optoelectronics and Bio-Photonics. *Appl. Phys. Express* **2009**, *2* (5), 057001 DOI: 10.1143/APEX.2.057001.
- (91) Palanisamy, A.; Albright, V.; Sukhishvili, S. a. Upper Critical Solution Temperature Layer-by-Layer Films of Polyamino Acid-Based Micelles with Rapid, On-Demand Release Capability. *Chem. Mater.* **2017**, *29*, 9084–9094 DOI: 10.1021/acs.chemmater.7b02748.
- (92) Sackett, D. L.; Wolff, J. Nile Red as a Polarity-Sensitive Fluorescent Probe of Hydrophobic Protein Surfaces. *Anal. Biochem.* **1987**, *167* (2), 228–234 DOI: 10.1016/0003-2697(87)90157-6.
- (93) Chiper, M.; Hervé Aubert, K.; Augé, A.; Fouquenot, J.-F.; Soucé, M.; Chourpa, I. Colloidal Stability and Thermo-Responsive Properties of Iron Oxide Nanoparticles Coated with Polymers: Advantages of Pluronic® F68-PEG Mixture. *Nanotechnology* **2013**, *24* (39), 395605 DOI: 10.1088/0957-4484/24/39/395605.
- (94) Jameson, D. M. *Introduction to Fluorescence*; Press, C., Ed.; 2014.
- (95) Jesson, C. P.; Pearce, C. M.; Simon, H.; Werner, A.; Cunningham, V. J.; Lovett, J. R.; Smallridge, M. J.; Warren, N. J.; Armes, S. P. H₂O₂ Enables Convenient Removal of RAFT End-Groups from Block Copolymer Nano-Objects Prepared via Polymerization-Induced Self- Assembly in Water. *Macromolecules* **2017**, *50* (1), 182–191 DOI: 10.1021/acs.macromol.6b01963.
- (96) Yang, J.; Zhai, S.; Qin, H.; Yan, H.; Xing, D.; Hu, X. NIR-Controlled Morphology Transformation and Pulsatile Drug Delivery Based on Multifunctional Phototheranostic Nanoparticles for Photoacoustic Imaging-Guided Photothermal-

Chemotherapy. *Biomaterials* **2018**, *176*, 1–12 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.05.033.

- (97) Yang, H.; Mao, H.; Wan, Z.; Zhu, A.; Guo, M.; Li, Y.; Li, X.; Wan, J.; Yang, X.; Shuai, X.; Chen, H. Micelles Assembled with Carbocyanine Dyes for Theranostic near-Infrared Fluorescent Cancer Imaging and Photothermal Therapy. *Biomaterials* **2013**, *34* (36), 9124–9133 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.08.022.
- (98) Liu, X.; Yang, G.; Zhang, L.; Liu, Z.; Cheng, Z.; Zhu, X. Photosensitizer Cross-Linked Nano-Micelle Platform for Multimodal Imaging Guided Synergistic Photothermal/photodynamic Therapy. *Nanoscale* **2016**, *8* (33), 15323–15339 DOI: 10.1039/c6nr04835h.
- (99) Anthopoulos, T. D.; Setayesh, S.; Smits, E.; Cölle, M.; Cantatore, E.; De Boer, B.; Blom, P. W. M.; De Leeuw, D. M. Air-Stable Complementary-like Circuits Based on Organic Ambipolar Transistors. *Adv. Mater.* **2006**, *18* (14), 1900–1904 DOI: 10.1002/adma.200502677.
- (100) Aragoni, M. C.; Arca, M.; Devillanova, F. a.; Isaia, F.; Lippolis, V.; Mancini, A.; Pala, L.; Verani, G.; Agostinelli, T.; Caironi, M.; Natali, D.; Sampietro, M. First Example of a near-IR Photodetector Based on Neutral [M(R-dmet)₂] bis(1,2-Dithiolene) Metal Complexes. *Inorg. Chem. Commun.* **2007**, *10* (2), 191–194 DOI: 10.1016/j.inoche.2006.10.019.
- (101) Miao, Q.; Gao, J.; Wang, Z.; Yu, H.; Luo, Y.; Ma, T. Syntheses and Characterization of Several Nickel Bis(dithiolene) Complexes with Strong and Broad Near-IR Absorption. *Inorganica Chim. Acta* **2011**, *376* (1), 619–627 DOI: 10.1016/j.ica.2011.07.046.
- (102) Taguchi, T.; Wada, H.; Kambayashi, T.; Noda, B.; Goto, M.; Mori, T.; Ishikawa, K.; Takezoe, H. Comparison of P-Type and N-Type Organic Field-Effect Transistors Using Nickel Coordination Compounds. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *421* (4-6), 395–398 DOI: 10.1016/j.cplett.2006.01.109.
- (103) Ciancone, M.; Mebrouk, K.; Bellec, N.; Le Goff-Gaillard, C.; Arlot-Bonnemains, Y.; Benvegna, T.; Fourmigué, M.; Camerel, F.; Cammas-Marion, S. Biocompatible Nanoparticles Containing Hydrophobic Nickel-Bis(dithiolene) Complexes for NIR-Mediated Doxorubicin Release and Photothermal Therapy. *J. Mater. Chem. B* **2018**, *6* (12), 1744–1753 DOI: 10.1039/c7tb03289g.
- (104) Mebrouk, K.; Ciancone, M.; Vives, T.; Cammas-Marion, S.; Benvegna, T.; Le Goff-Gaillard, C.; Arlot-Bonnemains, Y.; Fourmigué, M.; Camerel, F. Fine and Clean Photothermally Controlled NIR Drug Delivery from Biocompatible Nickel-Bis(dithiolene)-Containing Liposomes. *ChemMedChem* **2017**, *12* (21), 1753–1758 DOI: 10.1002/cmdc.201700344.

- (105) Mebrouk, K.; Chotard, F.; Goff-Gaillard, C. Le; Arlot-Bonnemains, Y.; Fourmigué, M.; Camerel, F. Water-Soluble Nickel-Bis(dithiolene) Complexes as Photothermal Agents. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (25), 5268–5270 DOI: 10.1039/c4cc08231a.
- (106) Li, B.; Wang, Q.; Zou, R.; Liu, X.; Xu, K.; Li, W.; Hu, J. Cu₇2S₄ Nanocrystals: A Novel Photothermal Agent with a 56.7% Photothermal Conversion Efficiency for Photothermal Therapy of Cancer Cells. *Nanoscale* **2014**, 6 (6), 3274–3282 DOI: 10.1039/c3nr06242b.
- (107) Liu, X.; Li, B.; Fu, F.; Xu, K.; Zou, R.; Wang, Q.; Zhang, B.; Chen, Z.; Hu, J. Facile Synthesis of Biocompatible Cysteine-Coated CuS Nanoparticles with High Photothermal Conversion Efficiency for Cancer Therapy. *Dalt. Trans.* **2014**, 43 (30), 11709–11715 DOI: 10.1039/c4dt00424h.
- (108) Xiao, J. W.; Fan, S. X.; Wang, F.; Sun, L. D.; Zheng, X. Y.; Yan, C. H. Porous Pd Nanoparticles with High Photothermal Conversion Efficiency for Efficient Ablation of Cancer Cells. *Nanoscale* **2014**, 6 (8), 4345–4351 DOI: 10.1039/c3nr06843a.
- (109) Liu, Z.; Cheng, L.; Zhang, L.; Yang, Z.; Liu, Z.; Fang, J. Sub-100nm Hollow Au-Ag Alloy Urchin-Shaped Nanostructure with Ultrahigh Density of Nanotips for Photothermal Cancer Therapy. *Biomaterials* **2014**, 35 (13), 4099–4107 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.053.
- (110) Tang, J.; Jiang, X.; Wang, L.; Zhang, H.; Hu, Z.; Liu, Y.; Wu, X.; Chen, C. Au@Pt Nanostructures: A Novel Photothermal Conversion Agent for Cancer Therapy. *Nanoscale* **2014**, 6 (7), 3670–3678 DOI: 10.1039/c3nr06841b.
- (111) Ghosh, S.; Avellini, T.; Petrelli, A.; Kriegel, I.; Gaspari, R.; Almeida, G.; Bertoni, G.; Cavalli, A.; Scotognella, F.; Pellegrino, T.; Manna, L. Colloidal CuFeS₂ Nanocrystals: Intermediate Fe D-Band Leads to High Photothermal Conversion Efficiency. *Chem. Mater.* **2016**, 28 (13), 4848–4858 DOI: 10.1021/acs.chemmater.6b02192.
- (112) Zhou, J.; Lu, Z.; Zhu, X.; Wang, X.; Liao, Y.; Ma, Z.; Li, F. NIR Photothermal Therapy Using Polyaniline Nanoparticles. *Biomaterials* **2013**, 34 (37), 9584–9592 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.08.075.
- (113) Cong, B.; Kan, C.; Wang, H.; Liu, J.; Xu, H.; Ke, S. Gold Nanorods: Near-Infrared Plasmonic Photothermal Conversion and Surface Coating. *J. Mater. Sci. Chem. Eng.* **2014**, 02 (01), 20–25 DOI: 10.4236/msce.2014.21004.
- (114) Chen, M.; Fang, X.; Tang, S.; Zheng, N. Polypyrrole Nanoparticles for High-Performance in Vivo near-Infrared Photothermal Cancer Therapy. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (71), 8934–8936 DOI: 10.1039/c2cc34463g.

- (115) Liu, Y.; Ai, K.; Liu, J.; Deng, M.; He, Y.; Lu, L. Dopamine-Melanin Colloidal Nanospheres: An Efficient near-Infrared Photothermal Therapeutic Agent for in Vivo Cancer Therapy. *Adv. Mater.* **2013**, 25 (9), 1353–1359 DOI: 10.1002/adma.201204683.
- (116) Hu, J.; Yang, S.; Wang, J.; Jiang, F.; Zhu, M.; Zou, R.; Chen, Z.; Wang, J.; Tian, Q.; Liu, Q. Hydrophilic Cu₉S₅ Nanocrystals: A Photothermal Agent with a 25.7% Heat Conversion Efficiency for Photothermal Ablation of Cancer Cells in Vivo. *ACS Nano* **2011**, 5 (12), 9761–9771 DOI: 10.1021/nn203293t.
- (117) Koetting, M. C.; Peters, J. T.; Steichen, S. D.; Peppas, N. A. Stimulus-Responsive Hydrogels: Theory, Modern Advances, and Applications. *Mater. Sci. Eng. R Reports* **2015**, 93, 1–49 DOI: 10.1016/j.mser.2015.04.001.
- (118) Hoffman, A. S. Stimuli-Responsive Polymers: Biomedical Applications and Challenges for Clinical Translation. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2013**, 65 (1), 10–16 DOI: 10.1016/j.addr.2012.11.004.
- (119) Shibayama, M.; Tanaka, T. Volume Phase Transition and Related Phenomena of Polymer Gels. *Adv. Polym. Sci.* **1993**, 109, 1–62 DOI: 10.1007/3-540-56791-7_1.
- (120) Sen, M.; Yakar, A.; Güven, O. Determination of Average Molecular Weight between Cross-Links ($\bar{M}(c)$) from Swelling Behaviours of Diprotic Acid-Containing Hydrogels. *Polymer (Guildf)*. **1999**, 40 (11), 2969–2974 DOI: 10.1016/S0032-3861(98)00251-1.
- (121) Mahinroosta, M.; Jomeh Farsangi, Z.; Allahverdi, A.; Shakoory, Z. Hydrogels as Intelligent Materials: A Brief Review of Synthesis, Properties and Applications. *Mater. Today Chem.* **2018**, 8, 42–55 DOI: 10.1016/j.mtchem.2018.02.004.
- (122) Ullah, F.; Othman, M. B. H.; Javed, F.; Ahmad, Z.; Akil, H. M. Classification, Processing and Application of Hydrogels: A Review. *Mater. Sci. Eng. C* **2015**, 57, 414–433 DOI: 10.1016/j.msec.2015.07.053.
- (123) Varaprasad, K.; Raghavendra, G. M.; Jayaramudu, T.; Yallapu, M. M.; Sadiku, R. A Mini Review on Hydrogels Classification and Recent Developments in Miscellaneous Applications. *Mater. Sci. Eng. C* **2017**, 79, 958–971 DOI: 10.1016/j.msec.2017.05.096.
- (124) Hennink, W. E.; Van Nostrum, C. F. Novel Crosslinking Methods to Design Hydrogels. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, 64, 223–236.
- (125) Nguyen, Q. V.; Huynh, D. P.; Park, J. H.; Lee, D. S. Injectable Polymeric Hydrogels for the Delivery of Therapeutic Agents: A Review. *Eur. Polym. J.* **2015** DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2015.03.016.

- (126) Caykara, T.; Kiper, S.; Demirel, G. Thermosensitive poly(N-Isopropylacrylamide-Co-Acrylamide) Hydrogels: Synthesis, Swelling and Interaction with Ionic Surfactants. *Eur. Polym. J.* **2006**, *42* (2), 348–355 DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2005.07.006.
- (127) Ozturk, V.; Okay, O. Temperature Sensitive Poly (N-T-Butylacrylamide-Co-Acrylamide) Hydrogels: Synthesis and Swelling Behavior. *Polymer (Guildf)*. **2002**, *43* (18), 5017–5026 DOI: 10.1016/S0032-3861(02)00357-9.
- (128) Orakdogan, N.; Okay, O. Correlation between Crosslinking Efficiency and Spatial Inhomogeneity in Poly(acrylamide) Hydrogels. *Polym. Bull.* **2006**, *57* (5), 631–641 DOI: 10.1007/s00289-006-0624-1.
- (129) Guo, X.; Qiu, K.; Feng, X. Studies of the Initiation Mechanism of Vinyl Polymerization with the System persulfate/N-Alkyl Substituted Ethylenediamine Derivatives. *Chinese Journal of Polymer Science*. 1989, pp 165–173.
- (130) Purbia, R.; Paria, S. Yolk/shell Nanoparticles: Classifications, Synthesis, Properties, and Applications. *Nanoscale* **2015**, *7* (47), 19789–19873 DOI: 10.1039/c5nr04729c.
- (131) Wu, S.; Dzubiella, J.; Kaiser, J.; Drechsler, M.; Guo, X.; Ballauff, M.; Lu, Y. Thermosensitive Au-PNIPA Yolk-Shell Nanoparticles with Tunable Selectivity for Catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51* (9), 2229–2233 DOI: 10.1002/anie.201106515.
- (132) Kim, M.; Sohn, K.; Na, H. Bin; Hyeon, T. Synthesis of Nanorattles Composed of Gold Nanoparticles Encapsulated in Mesoporous Carbon and Polymer Shells. *Nano Lett.* **2002**, *2* (12), 1383–1387 DOI: 10.1021/nl025820j.
- (133) Kamata, K.; Lu, Y.; Xia, Y. Synthesis and Characterization of Monodispersed Core-Shell Spherical Colloids with Movable Cores. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (9), 2384–2385 DOI: 10.1021/ja0292849.
- (134) Kotal, A.; Mandal, T. K.; Walt, D. R. Synthesis of Gold-Poly(methyl Methacrylate) Core-Shell Nanoparticles by Surface-Confined Atom Transfer Radical Polymerization at Elevated Temperature. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2005**, *43* (16), 3631–3642 DOI: 10.1002/pola.20853.
- (135) Xing, S.; Tan, L. H.; Chen, T.; Yang, Y.; Chen, H. Facile Fabrication of Triple-Layer (Au@Ag)@polypyrrole Core-Shell and (Au@H₂O)@polypyrrole Yolk-Shell Nanostructures. *Chem. Commun.* **2009**, No. 13, 1653–1654 DOI: 10.1039/b821125f.
- (136) Zhang, H.; Yang, X. Synthesis of Tetra-Layer Polymer Composite Microspheres and the Corresponding Hollow Polymer Microspheres with Au Nanoparticles

Functionalized Movable Cores. *Polym. Chem.* **2010**, *1* (5), 670–677 DOI: 10.1039/b9py00372j.

- (137) Wu, S.; Kaiser, J.; Drechsler, M.; Ballauff, M.; Lu, Y. Thermosensitive Au-PNIPA Yolk-Shell Particles as “Nanoreactors” with Tunable Optical Properties. *Colloid Polym. Sci.* **2013**, *291* (1), 231–237 DOI: 10.1007/s00396-012-2736-5.
- (138) Liu, G.; Ji, H.; Yang, X.; Wang, Y. Synthesis of a Au / Silica / Polymer Trilayer Composite and the Corresponding Hollow Polymer Microsphere with a Movable Au Core. *Langmuir* **2008**, No. 24, 1019–1025 DOI: 10.1021/la7025957.
- (139) Zhang, B.; Cai, T.; Li, S.; Zhang, X.; Chen, Y.; Neoh, K.-G.; Kang, E.-T.; Wang, C. Yolk-shell Nanorattles Encapsulating a Movable Au Nanocore in Electroactive Polyaniline Shells for Flexible Memory Device. *J. Mater. Chem. C* **2014**, *2* (26), 5189 DOI: 10.1039/c4tc00144c.
- (140) Xia, Y.; Xu, L. Fabrication and Catalytic Property of an Ag@poly(3,4-Ethylenedioxythiophene) Yolk/shell Structure. *Synth. Met.* **2010**, *160* (7-8), 545–548 DOI: 10.1016/j.synthmet.2009.11.042.
- (141) Shmakov, S. N.; Pinkhassik, E. Simultaneous Templating of Polymer Nanocapsules and Entrapped Silver Nanoparticles. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (39), 7346–7348 DOI: 10.1039/c0cc01988g.
- (142) Wang, W.; Li, W.; Zhang, R.; Wang, J. Synthesis and Characterization of Ag@PPy Yolk-Shell Nanocomposite. *Synth. Met.* **2010**, *160* (21-22), 2255–2259 DOI: 10.1016/j.synthmet.2010.08.016.
- (143) Li, G. L.; Tai, C. A.; Neoh, K. G.; Kang, E. T.; Yang, X. Hybrid Nanorattles of Metal Core and Stimuli-Responsive Polymer Shell for Confined Catalytic Reactions. *Polym. Chem.* **2011**, *2* (6), 1368 DOI: 10.1039/c1py00054c.
- (144) Yao, T.; Cui, T.; Fang, X.; Yu, J.; Cui, F.; Wu, J. Preparation of Yolk/shell Fe₃O₄@polypyrrole Composites and Their Applications as Catalyst Supports. *Chem. Eng. J.* **2013**, *225*, 230–236 DOI: 10.1016/j.cej.2013.02.026.
- (145) Shen, S.; Ding, B.; Zhang, S.; Qi, X.; Wang, K.; Tian, J.; Yan, Y.; Ge, Y.; Wu, L. Near-Infrared Light-Responsive Nanoparticles with Thermosensitive Yolk-Shell Structure for Multimodal Imaging and Chemo-Photothermal Therapy of Tumor. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* **2017** DOI: 10.1016/j.nano.2017.02.014.
- (146) Du, P.; Mu, B.; Wang, Y.; Shi, H.; Xue, D.; Liu, P. Facile Approach for Temperature-Responsive Polymeric Nanocapsules with Movable Magnetic Cores. *Mater. Lett.* **2011**, *65* (11), 1579–1581 DOI: 10.1016/j.matlet.2011.02.055.

- (147) Yao, T.; Lin, Q.; Zhang, K.; Zhao, D.; Lv, H.; Zhang, J.; Yang, B. Preparation of SiO₂@polystyrene@polypyrrole Sandwich Composites and Hollow Polypyrrole Capsules with Movable SiO₂ Spheres inside. *J. Colloid Interface Sci.* **2007**, *315* (2), 434–438 DOI: 10.1016/j.jcis.2007.06.072.
- (148) Liz-marza, L. M.; Giersig, M.; Mulvaney, P. Synthesis of Nanosized Gold - Silica Core - Shell Particles. *Langmuir* **1996**, *7463* (5), 4329–4335 DOI: 10.1021/la9601871.
- (149) Liu, S.; Han, M. Synthesis, Functionalization, and Bioconjugation of Monodisperse, Silica-Coated Gold Nanoparticles: Robust Bioprobes. *Adv. Funct. Mater.* **2005**, *15* (6), 961–967 DOI: 10.1002/adfm.200400427.
- (150) Liu, S.; Zhang, Z.; Han, M. Y. Nanometer-Sized Gold-Loaded Gelatin/silica Nanocapsules. *Adv. Mater.* **2005**, *17* (15), 1862–1866 DOI: 10.1002/adma.200500124.
- (151) Christina Graf. A General Method to Coat Colloid Particles with Silica. *Langmuir* **2003**, *19* (2), 6693–6700 DOI: 10.1021/la100188w.
- (152) Kozek, K. a.; Kozek, K. M.; Wu, W. C.; Mishra, S. R.; Tracy, J. B. Large-Scale Synthesis of Gold Nanorods through Continuous Secondary Growth. *Chem. Mater.* **2013**, *25* (22), 4537–4544 DOI: 10.1021/cm402277y.
- (153) Hervés, P.; Pérez-Lorenzo, M.; Liz-Marzán, L. M.; Dzubiella, J.; Lu, Y.; Ballauff, M. Catalysis by Metallic Nanoparticles in Aqueous Solution: Model Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (17), 5577–5587 DOI: 10.1039/c2cs35029g.
- (154) Xiao, X. C.; Chu, L. Y.; Chen, W. M.; Wang, S.; Li, Y. Positively Thermo-Sensitive Monodisperse Core-Shell Microspheres. *Adv. Funct. Mater.* **2003**, *13* (11), 847–852 DOI: 10.1002/adfm.200304513.
- (155) Lee, S. M.; Bae, Y. C. Swelling Behaviors of Doubly Thermosensitive Core-Shell Nanoparticle Gels. *Macromolecules* **2014**, *47*, 8394–8403.
- (156) Lee, J.; Park, J. C.; Song, H. A Nanoreactor Framework of a Au@SiO₂ Yolk/shell Structure for Catalytic Reduction of P-Nitrophenol. *Adv. Mater.* **2008**, *20* (8), 1523–1528 DOI: 10.1002/adma.200702338.
- (157) Tsunoyama, H.; Sakurai, H.; Negishi, Y.; Tsukuda, T. Size-Specific Catalytic Activity of Polymer-Stabilized Gold Nanoclusters for Aerobic Alcohol Oxidation in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (26), 9374–9375 DOI: 10.1021/ja052161e.

ANNEXE

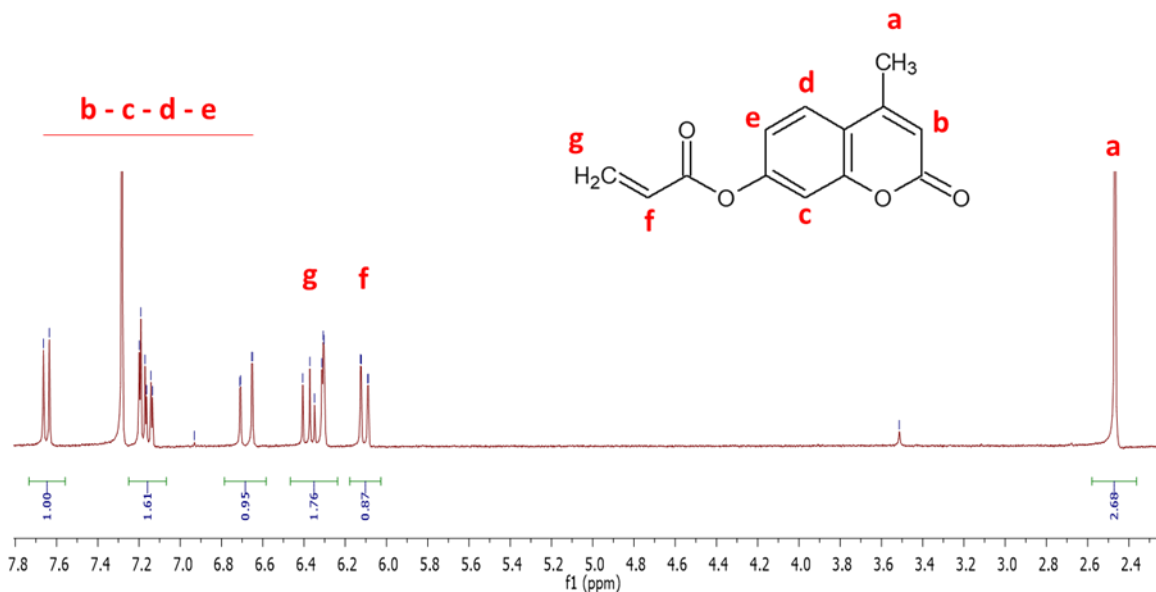


Figure 120 : Spectre ¹H-RMN du 7-acryloyloxy-4-méthylcoumarine (AOMC).

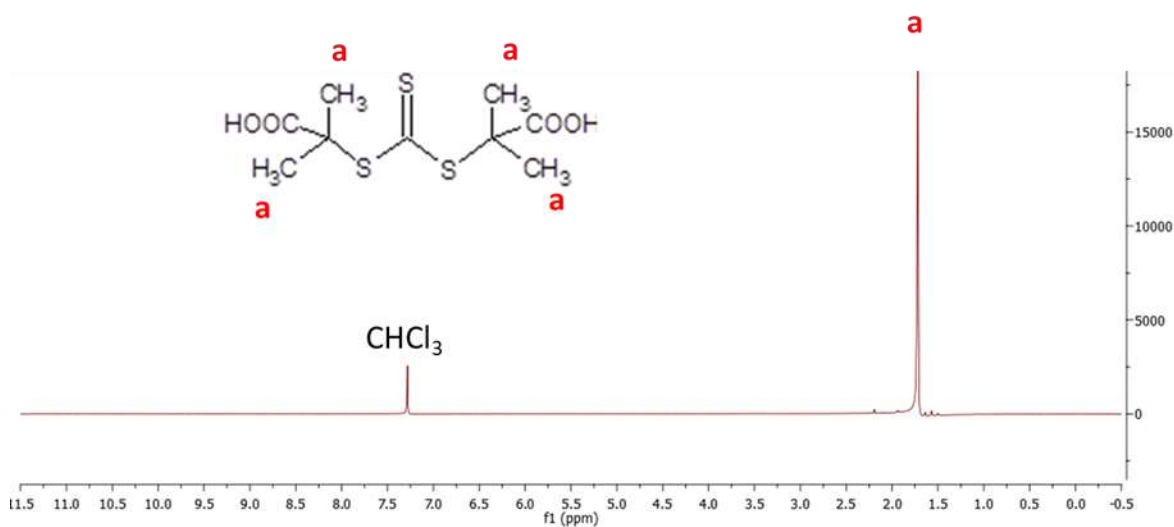


Figure 121 : Spectre ¹H-RMN S,S'-bis(α,α'-diméthyl-α''-acetic acid)-trithiocarbonate (BTC).